Document.Online ФІЗИЧНА ОСОБА
Підпис
3439102200
099-499-29-11
8634622307196798

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова робота

праця на правах рукопису

ЧЕРНЕДА ЛІЛІЯ ОЛЕКСІЇВНА

УДК: 616.53-008.811.1-003.871-07-085-035.1

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ЗОВНІШНЬОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА СЕБОРЕЙНИЙ КЕРАТОЗ З УРАХУВАННЯМ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

____________ Л.О. Чернеда

Науковий керівник – **Макуріна Галина Іванівна**, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2022

АНОТАЦІЯ

Чернеда Л.О. Оптимізація зовнішньої терапії хворих на себорейний кератоз з урахуванням клініко-морфологічних особливостей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеню доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). - Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2022.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2022.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті протягом 2019-2022 років, на базі Комунальної установи «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради, навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» ЗДМУ.

Метою даної роботи було підвищення ефективності лікування хворих на себорейний кератоз шляхом використання комплексної індивідуалізованої топічної терапії кератолітиком, ретиноїдом та окисником з урахуванням клінічних, інструментальних (дерматоскопічних, ультразвукових), морфологічних та імуногістохімічних особливостей.

Результати проведеного дослідження базуються на даних, отриманих під час комплексної дерматологічної оцінки та динамічного спостереження за 90 пацієнтами із себорейним кератозом. З них 60 осіб/кератом основної групи у вигляді лікування новоутворення застосовували наступну топічну схему: на першому етапі застосовували гель ретиноїду адапалену двічі на добу протягом 2 тижнів, додатково призначали 5 % саліцилову мазь двічі на тиждень, 1 раз увечері (замість гелю адапалену). По завершенні даного етапу, було рекомендовано застосування 30 % розчину перекису водню 1 раз на добу протягом 5-10 днів з експозицією нанесення окисника в 1 хвилину. Група порівняння була представлена 30 пацієнтами, у яких кератоми було видалено інвазивно, шляхом електрокоагуляції. Контрольна група складалася із 30 практично здорових осіб.

Встановлено, що більшість хворих основної та групи порівняння мали опіки шкіри після тривалого перебування на відкритому сонці. Переважна кількість пацієнтів основної групи представлена II (66,7%) фототипом, а III (31,7%) та IV (1,7%) є очевидною меншістю. Виявлено наявність помірного зв'язку між фототипом шкіри/клінічною дисемінацією кератом ($К_п$ =0,51 та $К_ч$ = 0,50 для основної групи та $К_п$ =0,52 для групи порівняння) та між чисельністю вогнищ/тривалістю перебування в умовах сонячної акативності ($К_п$ =0,58; $К_ч$ = 0,60 для основної групи та $К_п$ =0,57; $К_ч$ = 0,58 для групи порівняння) і істотний зв'язок ($К_а$=0,87; $К_к$=0,56 та $К_а$ = 0,73 та $К_k$ =0,41 для основної та групи порівняння відповідно) в асоціації кількості вогнищ з тенденцією до множинності та частотою використання сонцезахисних засобів. Клінічна картина себорейних кератом представлена значною варіабельністю із однозначною перевагою типової клінічної форми у 53 (88,3%) пацієнтів. Плоский варіант зафіксований у 5 хворих (8,3%), штукатурний кератоз та чорний папульозний дерматоз відносяться до меншості по 1 (1,7%) випадку.

Розподіл патогістологічних патернів серед кератом демонструє варіативність. Для 33 пацієнтів (55%) акантотичний тип був домінуючим, тоді як папіломатозний встановлено у 23 (38,33%) пацієнтів; діагностовано 3 (5%) ретикулярних типи кератом та 1 (1,67%) випадок подразненого морфотипу. При оцінці морфологічно-дерматоскопічних ознак кератом між акантотичним та папіломатозним типами було визначено достовірність різниці в таких патернах як комедоноподібні отвори (χ^2=29,59 p<0,005), міліумподібні кісти (χ^2=44,75; p<0,005), мозговидні структури (χ^2=30,11; p< 0,005), краї об'їдені міллю (χ^2=217,47; p< 0,005), верукозна поверхня (χ^2=41,09; p< 0,005), бруківка (χ^2=122,98; p< 0,005) та кірка (χ^2=54,95; p< 0,005). Акцентовано увагу на тому, що між клінічними варіантами та гістологічними типами себорейного кератозу не виявлено значимого співвідношення ($К_п$ = 0,32 та $К_ч$ = 0,20), що підтверджує неможливість їх клініко-морфологічного співставлення.

Ультразвукове дослідження новоутворень було проведено 35 пацієнтам основної групи. Середнє значення товщини кератом, які клінічно належать до

групи типових складає 0,790 ± 0,304 мм. Для плоского варіанту кератом товщина новоутворення представлена 0,673 ± 0,168. Різниця не визначена як статистично значуща.

Дослідження клітинних процесів, що обумовлюють кератотичні зміни на шкірі визначенням особливості експресії маркерів проліферації та термінального диференціювання кератиноцитів, а саме Кі-67 та каспази-14, є найбільш показовими при даному стані шкіри. При порівннянні експресії Кі-67 для акантотичного (0,11 (0,09;0,12)%) і папіломатозного (0,09 (0,08; 0,11)%) морфотипів з контрольними зразками клінічно здорової шкіри (0,21 (0,18; 0,24)%) визначено їх зниження, що відповідає зниженню активної проліферації (($p<0,005$). Підвищення рівня експресії каспази-14 є більш виразною для акантотичних (35,05 (32,82; 36,82)%) і папіломатозних (41,47(39,68; 42,64)%) себорейних кератом у порівнянні із контрольними зразками (6,21 (5,51%; 7,24)%) ($p<0,005$). За результатами регресійного аналізу встановлено, що активація термінального диференціювання із підвищенням рівня експресії каспази-14, гальмує процеси проліферації на рівні базальних кератиноцитів, що супроводжується зниженням рівня експресії маркеру Кі-67 і характеризується моделлю регресії експоненціального типу ($R=-0,81$, $R^2=0,65$, нормований $R^2=0,61$; $F=14,81$, $t=-3,87$, $SE=0,015$, $p=0,0048$), а для пацієнтів із папіломатозним типом – моделлю регресії поліноміального (ступеневого), а саме квадратичного типу при ($R=-0,87$, $R^2=0,76$, нормований $R^2=0,67$; $F=19,21$, $t=-4,65$, $SE=0,013$, $p=0,0031$).

При співвідношенні отриманого гістологічного результату та попереднього аналізу дерматоскопічного зображення вогнищ, встановлено, що превалюючим патерном для акантотичного типу є комедоноподібні отвори (51,51%), мозговидні структури (36,36%) та міліумподібні кісти (30,30%). Тоді як для вибірки папіломатозного кератозу отримали перевагу у реєстрації верукозних змін на поверхні кератом (43,48%), мозговидних структур (30,43%) та кірки (26,09%). Було проаналізовано, чи реагує УЗД шкіри на різні гістологічні типи себорейного кератозу. Враховуючи співвідношення між результатами ультразвукового досілдження та морфотипами, можливо зробити висновок, що явища акантозу,

гіперкератозу та наявність рогових кіст у межах гістологічного дослідження супроводжуються потовщенням новоутворень більше 0,7 мм за даними ультразвукового сканування.

Призначення ретиноїду (адапалену) та кератолітику (5% саліцилової мазі) як першого кроку у комбінованій топічній схемі лікування кератом демонструє результат у вигляді стоншення вогнищ кератозу за даними як клінічної оцінки на основі PLA , так і аналізу ультразвукових сканограм ($U=205{,}0$; $p<0.05$). Етап із використанням ретиноїду та кератолітику є попереднім до використання 30% розчину перекису водню, оскільки призводить до зменшення площі нанесення окиснику та більш щадного відношення до шкіри навколо новоутворення під час нанесення деструктанта.

У результаті проведеної терапії встановлено, що загальна кількість новоутворень, що відреагувала на топічне лікування очищенням шкіри у вигляді повного регресу вогнищ склала 36 (60%) кератом, з них 16 представники папіломатозного типу, 19 – акантотичного та 1 ретикулярного. Визначено, що товщина новоутворень за даними ультразвукового дослідження шкіри та морфологічний тип новоутворень є пріоритетними чинниками, що впливають на тривалість нанесення окиснику. Середня товщина кератом, які потребували додаткового нанесення розчину – 0,901± 0,289мм, тоді як для 5-ти денного нанесення окиснику було достатньо – 0,683±0,265 мм. Дискримінантна модель вказує на прогностичний вибір кількості циклів нанесення окиснику, враховуючи морфотипи та товщину кератом (Вибір терапії = 2,99 -2,06* гістологічний тип+ (-2,44 * товщину СК).

Ефективність застосованої топічної схеми лікування визначається не тільки регресом новоутворень, але і наявністю мінімальних/ відсутністю вторинних зміна на шкірі у вигляді пігментації або рубцювання після лікування, у порівнянні із застосуванням електрокоагуляції ($\chi^2=31{,}82$, $p<0{,}001$, OR= 0,043, 95 % CI=0,01 – 0,15). Комфортність у застосуванні комбінованої терапії місцевими лікарськими формами підтверджується оцінкою DLQI та достовірною її різницею у порівнянні

із використанням інвазивної методики (U=373,5; p<0,05). При контрольному обстеженні через рік жодного рецидиву не зафіксовано.

Наукова новизна отриманих результатів

Уточнено дані стосовно значущості впливу активної інсоляції тривалістю більше 2 тижнів на рік, відсутності фотозахисту та фототипу шкіри на розвиток множинних кератом.

Подальшого розвитку набули сучасні уявлення про роль порушень проліферації та термінального диференціювання кератиноцитів в механізмі розвитку СК, шляхом визначення рівнів експресії імуногістохімічних маркерів Ki-67 та каспази-14. Встановлено пригнічення проліферації та підвищення активності термінального диференціювання, що обумовлює вектори вибору препаратів для терапії новоутворень.

З'ясовано роль дерматоскопічних патернів та УЗД для різних клінічних варіантів та гістологічних типів СК.

Вдосконалено та впроваджено в практичну охорону здоров’я показання та метод комплексного комбінованого зовнішнього лікування себорейного кератозу із застосуванням топічного ретиноїду адапалену, кератолітику 5% саліцилової мазі та окиснику 30% розчину перекису водню, дана оцінка його ефективності.

Практичне значення одержаних результатів

Акцентовано увагу на тригерні фактори, що сприяють формуванню себорейного кератозу, доповнено та уточнено механізми його розвитку.

Розроблено і впроваджено в практичну охорону здоров'я метод терапії у вигляді топічної комбінованої схеми лікування себорейного кератозу із застосуванням ретиноїду, кератолітику та окиснику, яка представлена алгоритмом призначення препаратів із ефективним, безпечним профілем та мінімальними/відсутніми естетично неприйнятними змінами на шкірі після її застосування (патент на корисну модель № №142103 (2020 р.).

Запропонована комплексна схема комбінованого топічного лікування себорейного кератозу впроваджена в Дерматологічному центрі Університетської клініки Запорізького державного медичного університету, амбулаторній дерматологічній практиці Запорізької міської лікарні №7, Хмельницькому обласному

дерматовенерологічний центрі, дерматовенерологічному відділенні Дніпропетровського обласного центру соціально значущих хвороб, дерматовенерологічному відділенні Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні. Теоретичні положення дослідження і практичні рекомендації впроваджено у практику навчання студентів Запорізького державного медичного університету кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО, кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету, кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, що підтверджують акти впровадження.

Публікації

За результатами дослідження опубліковано 14 наукових праць (13 публікацій, 1 патент на корисну модель), з них 4 статті у фахових виданнях України; 1 стаття внесена до міжнародної науковометричної бази (Web of Science); 8 тез у матеріалах конгресів та конференцій.

Ключові слова: *себорейний кератоз, вікові зміни, передракові захворювання, клінічні особливості, патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження, лікування, топічна терапія, комплексне лікування, прогноз, ефективність.*

SUMMARY

Cherneda L.O. Optimization of topical therapy of patients with seborrheic keratosis considering clinical and morphological features – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the scientific degree of a Doctor of Philosophy: Specialty 222 — «Medicine» (22 Healthcare). – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2022.

Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2022.

The work was conducted at the Zaporizhzhia State Medical University during 2019-2022, on the basis of the Zaporizhzhya Regional Dermatovenerological Clinical Hospital of Zaporizhzhya Regional Council, the educational and scientific medical center "University Clinic" of ZSMU.

This work aimed to increase the effectiveness of treatment of patients with seborrheic keratosis by using complex individualized topical therapy with a keratolytic, retinoid, and oxidant, taking into account clinical, instrumental (dermatoscopic, ultrasound), morphological, and immunohistochemical features.

The results of the conducted research are based on data obtained during a comprehensive dermatological evaluation and dynamic observation of 90 patients with seborrheic keratosis. Of these, 60 people/lesions of keratosis in the main group used the following topical regimen as a treatment for the neoplasm: at the first stage, retinoid adapalene gel was applied twice a day for 2 weeks, and 5% salicylic ointment was additionally prescribed twice a week, once in the evening (instead of adapalene gel). Upon completion of this stage, it was recommended to use a 30% solution of hydrogen peroxide once a day for 5-10 days with exposure to the application of the oxidant for 1 minute. The comparison group was represented by 30 patients in whom lesions were removed invasively. The control group consisted of 30 practically healthy people.

It was established that the majority of patients in the main and comparison groups had skin burns after a long stay in the open sun. The majority of patients in the main group are represented by II (66,7%) phototype, while III (31,7%) and IV (1,7%) are an obvious

minority.A moderate relationship was found between skin phototype/clinical dissemination of keratosis (Pearson's coefficient = 0,51 and Tschuprow's coefficient = 0,50 for the main group and Pearson's coefficient = 0,52 for the comparison group) and between the number of foci/duration of stay in conditions of solar activity (Pearson's coefficient =0,58; Tschuprow's coefficient = 0,60 for the main group and Pearson's coefficient =0,57; Tschuprow's coefficient = 0,58 for the comparison group) and a significant relationship (K_a=0,87; K_k=0,56 and K_a = 0,73 and K_k =0,41 for the main and comparison groups, respectively) in the association of the number of foci with the tendency was revealed to the multiplicity and frequency of use of sunscreens. The clinical picture of seborrheic keratosis is represented by considerable variability, with a clear preference for the typical clinical variant in 53 (88,3%) patients. The flat variant was observed in 5 patients (8,3%), stucco keratosis and dermatosis papulosa nigra belong to a minority of 1 (1,7%) cases.

The distribution of histopathological patterns among lesions also shows variability. For 33 patients (55%), the acanthotic type was dominant, while the papillomatous type was found in 23 (38,33%) patients; 3 (5%) reticular types of keratosis and 1 (1,67%) case of irritated morphotype were diagnosed. When evaluating the morphological and dermatoscopic signs of keratosis between acanthotic and papillomatous types, the reliability of the difference in such patterns as comedo-like openings ($\chi2$=29,59 p<0,005), milia-like cysts ($\chi2$=44,75; p<0,005), brain-like structures ($\chi2$=30,11; p< 0,005), moth-eaten edges ($\chi2$=217,47; p< 0,005), verrucous surface ($\chi2$=41,09; p< 0,005), cobblestones ($\chi2$=122,98; p< 0,005). p< 0,005) and crust ($\chi2$=54,95; p< 0,005). Attention is drawn to the fact that no significant correlation was found between clinical variants and histological types of seborrheic keratosis (Pearson's coefficient = 0,32, Tschuprow's coefficient = 0,20), which confirms the impossibility of their clinical and morphological comparison.

Ultrasound examination of neoplasms was performed only in 35 patients of the main group. The average thickness of lesions that clinically belong to the group of typical was 0,790 ± 0,304 mm. For the flat version of the keratosis, the thickness of the neoplasm was 0,673 ± 0,168. The difference was not determined to be statistically significant.

The study of the cellular processes that cause keratotic changes on the skin by determining the specific expression of the markers of proliferation and terminal differentiation of keratinocytes, namely Ki-67 and caspase-14, are the most revealing in this skin condition. When comparing Ki-67 expression for acanthotic (0,11 (0,09; 0,12) %) and papillomatous (0,09 (0,08; 0,11) %) morphotypes with control samples of clinically healthy skin (0, 21 (0,18; 0,24) %) their decrease was determined, which corresponds to a decrease in active proliferation ((p<0,005). The increase in the expression level of caspase-14 is more pronounced for acanthotic (35,05 (32,82; 36,82) %) and papillomatous (41,47 (39,68); 42,64) %) of seborrheic keratosis compared with control samples (6,21 (5,51%; 7,24) %) (p<0,005). According to the results of the regression analysis, it was established that the activation of terminal differentiation with an increase in the expression level of caspase-14 inhibits the proliferation processes at the level of basal keratinocytes, which is accompanied by a decrease in the expression level of the Ki-67 marker and most adequately characterized by the regression model of the exponential type (R = –0,81, R2 = 0,65, normalized R2 = 0,61; F=14,81, t= –3,87, SE=0,015, p=0,0048), and for patients with papillomatous type – a regression model of the polynomial (step), namely the quadratic type at (R= – 0,87 , R2=0,76, normalized R2=0,67, F=19,21, t= –4,65, SE=0,013, p=0,0031).

When comparing the obtained histological result and the preliminary analysis of the dermatoscopic image of the foci, it was established that the prevailing pattern for the acanthotic type is comedo-like openings (51,51%), brain-like structures (36,36%), and milia-like cysts (30,30%). Whereas, for papillomatous keratosis, there was an advantage in the registration of verrucous changes on the surface (43,48%), brain-like structures (30,43%), and crust (26,09%). It was analyzed whether ultrasound of the skin responds to different histological types of seborrheic keratosis. Taking into account the relationship between the results of ultrasound examination and morphotypes, it is possible to conclude that the phenomena of acanthosis, hyperkeratosis, and the presence of horn cysts within the limits of histological examination are accompanied by the thickening of neoplasms more than 0,7 mm according to ultrasound scanning data.

The appointment of a retinoid (adapalene) and a keratolytic (5% salicylic ointment) as the first step in a combined topical scheme of keratosis treatment demonstrates a result in the form of thinning of keratosis foci according to both clinical assessments based on PLA and analysis of ultrasound scans (U=205,0; p<0,05). The stage with the applying of retinoid and keratolytic is preliminary to the use of 30% hydrogen peroxide solution, as it leads to a reduction in the area of application of the oxidant and a more gentle attitude to the skin around the neoplasm during the application of the destructor.

As a result of the therapy, it was established that the total number of neoplasms that responded to topical treatment with skin cleansing in the form of complete regression of foci was 36 (60%) lesions, of which 16 were representatives of the papillomatous type, 19 were acanthotic, and 1 was reticular. It was determined that the thickness of neoplasms according to the ultrasound examination of the skin and the morphological type of neoplasms are priority factors affecting the duration of application of the oxidant. The average thickness of lesions that required additional application of the solution was 0,901±0,289 mm, while 0,683±0,265 mm was sufficient for a 5-day application of the oxidant. The discriminant model indicates a prognostic choice of the number of cycles of applying the oxidant, taking into account the morphotypes and thickness of the keratosis (Choice of therapy = 2,99 -2,06* histological type + (-2,44 * seborrheic keratosis thickness).

The effectiveness of the applied topical treatment scheme is determined not only by the regression of neoplasms but also by the presence of minimal/absence of secondary changes on the skin in the form of pigmentation or scarring after treatment, in comparison with the use of electrocoagulation ($\chi 2$=31,82, p<0,001, OR= 0,043, 95% CI=0,01 – 0,15). Comfort in the use of combined therapy with local medicinal forms is confirmed by the DLQI assessment and its significant difference in comparison with the use of invasive techniques (U=373,5; p<0,05). During the follow-up examination after a year, no recurrence was recorded.

Scientific novelty of the research results

The data on the significance of the influence of active insolation lasting more than 2 weeks per year, lack of photoprotection and skin phototype on the development of multiple keratosis have been clarified.

Modern ideas about the role of proliferation disorders and terminal differentiation of keratinocytes in the mechanism of seborrheic keratosis gained further development by determining the expression levels of immunohistochemical markers Ki-67 and caspase-14. Suppression of proliferation and increase in the activity of terminal differentiation was established, which determines the vectors for the selection of drugs for the therapy of neoplasms.

The role of dermatoscopic patterns and ultrasound for different clinical variants and histological types of seborrheic keratosis has been clarified.

The indications and method of complex combined treatment of seborrheic keratosis using topical retinoid adapalene, keratolytic 5% salicylic ointment and oxidizing agent 30% hydrogen peroxide solution have been improved and implemented in practical health care, and its effectiveness is evaluated.

Practical significance of the results obtained

Attention is focused on the trigger factors contributing to the formation of seborrheic keratosis, the mechanisms of its development are supplemented and clarified.

A method of therapy in the form of a topical combined treatment scheme for seborrheic keratosis using a retinoid, keratolytic, and oxidant was developed and implemented in practical health care, which is represented by an algorithm for prescribing drugs with an effective, safe profile and minimal/absent aesthetically unacceptable changes on the skin after its use (patent № 142103 (2020).

The proposed complex scheme of combined topical treatment of seborrheic keratosis is implemented in the Dermatology Center of the University Clinic of the Zaporizhia State Medical University, the outpatient dermatology practice of Zaporizhia City Hospital № 7, the Khmelnytskyi Regional Dermato-Venereological Center, the Dermato-Venereological Department of the Dnipro Regional Center of Socially Significant Diseases, the Dermato-Venereological Department of the Zaporizhia Regional Infectious Diseases Clinical Hospital. The theoretical provisions of the research

and practical recommendations have been implemented in the practice of teaching students of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology with the Course of Aesthetic Medicine of FPE Zaporizhzhia State Medical University, the Department of Skin and Venereal Diseases of the Dnipro State Medical University, the Department of Dermatovenereology of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, which are confirmed by the acts of implementation.

Publications

According to the results of the research, 14 scientific papers were published (13 publications, 1 patent for a useful model), of which 4 articles were published in professional publications of Ukraine, 1 was indexed in the Web of Science database; 8 abstracts in materials of congresses and conferences.

Key words: *seborrheic keratosis, age-related changes, precancerous diseases, clinical features, pathomorphological and immunohistochemical examination, treatment, topical therapy, complex treatment, prognosis, efficacy.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Спосіб лікування себорейного кератозу: пат. 142103 Україна : A61K 31/00 A61P 17/12 (2006.01). № u 2019 12121; заявл. 21.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9. 4 с. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних)*.

2. Makurina H.I., Tertyshnyi S.I., Cherneda L.O. Peculiarities of epidermal proliferation and terminal differentiation in various histological types of seborrheic keratosis. *Pathologia*. 2022. Vol.19 (2). P. 104-109. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.2.253482 *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*.

3. Макуріна Г.І., С.В.Фень, Л.О. Чернеда. Дерматоскопічні та морфологічні особливості деяких клінічних варіантів себорейного кератозу. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2020.№3.С.69-74. https://doi.org/10.30978/UJDVK2020-3-69 *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*.

4. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Вплив тригерних факторів на клінічну розповсюдженість вогнищ себорейного кератозу. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022. Том 7, № 1(35).С.125-130. https://doi.org/10.26693/jmbs07.01.125 *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*.

5. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Алгоритм використання топічного окисника в лікуванні себорейного кератозу на підставі ультразвукових та патоморфологічних характеристик. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2022. №1-2(84-85).С.41-46. https://doi.org/10.30978/UJDVK2022-1-2-41 *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*.

6. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Дослідження якості життя пацієнтів із себорейним кератозом при використанні різних схем лікування. *Сучасні медичні технології*. 2022. №2 (53).С.55-60. https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.11 (*Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

7. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Себорейний кератоз та нові методики топічного лікування дерматозу. *Актуальні питання клінічної медицини:* зб. матеріалів XIII всеукр.наук.-практ. конф. з міжнарод. уч., м.Запоріжжя, 15 лист.2019р. Запоріжжя, 2019. С.62-63. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, усна доповідь на конференції).*

8. Чернеда Л.О. Сучасний підхід до терапії себорейного кератозу в залежності від патогістологічної картини. *«Young science 2.0»:* зб. матеріалів всеукр.наук.-практ. інтер. конф. з міжнарод.уч., м.Київ, 19 лют. 2020 р. Київ, 2020. С.80-82. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, усна доповідь на конференції).*

9. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Особливості анамнезу та дерматоскопічних патернів окремих клінічних варіантів себорейного кератозу. *Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД- інфекцій*: зб.матеріалів наук. конф., м.Харків.10-11 лист.2020 р. Харків, 2020. С.80-83. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, усна доповідь на конференції).*

10. Чернеда Л.О. Ефективність топічного окиснику та ретиноїду у порівнянні з електрокоагуляцією у лікуванні себорейного кератозу. *«Young science 2.0»:* зб. матеріалів всеукр. наук.- практ. інтер. конф. з міжнарод. уч., м.Київ, 20 лист. 2020 р. Київ, 2020. С.134-136. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та*

клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).

11.Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Патоморфологічно-дерматоскопічне співвідношення типового та плаского клінічного варіантів себорейного кератозу. *Актуальні питання клінічної медицини:* зб. матеріалів XIV всеукр.наук.-практ. конф. з міжнарод.уч., м.Запоріжжя, 20 лист. 2020р. Запоріжжя, 2020. С.130-131. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).*

12. Cherneda L.O. Using of topical methods in the treatment of seborrheic keratosis. 7 th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors, Lublin. 26 th- 28 th November. 2020. P.50. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, усна доповідь на конференції).*

13. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Особливості діагностичної тактики та ефективність топічного окисника в лікуванні хворих на себорейний кератоз. *«Шляхи удосконалення профілактичних, діагностичних, лікувальних заходів на первинному, вторинному, третинному рівнях надання дерматовенерологічної допомоги в контексті світових здобутків»*: зб. матеріалів наук.-практ.конф., м.Харків.19-20 лист. 2020 р. Харків, 2020. С.53. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

14. Cherneda L.O. Efficacy of retinoid and salicylic acid in the treatment of different histological types of seborrheic keratosis. *«Young science 4.0»:* зб. матеріалів всеукр.наук.-практ. конф. з міжнарод.уч. м.Київ, 30 трав.2022 р. Київ, 2022. С.15-16. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ 19

ВСТУП 20

РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ СЕБОРЕЙНОГО КЕАТОЗУ: ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ, ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 27

1.1 Сучасне уявлення стосовно етіології та тригерних факторів розвитку себорейного кератозу **27**

1.2 Клінічна класифікація себорейного кератозу **31**

1.3 Особливості використання дерматоскопії у діагностиці дерматозу **34**

1.4 Морфологічна класифікація **37**

1.5 Імуногістохімічні дослідження при себорейному кератозі **39**

1.6 Сучасні напрямки в лікуванні неоплазії **43**

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНННЯ 54

2.1 Клінічна характеристика обстежених **54**

2.2 Спеціальні методи дослідження **60**

2.3 Методи статистичної обробки результатів **63**

РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО, ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ТА МОРФОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕНЬ 66

3.1 Особливості розвитку та клінічних проявів себорейного кератозу **66**

3.2 Розподіл дерматоскопічних патернів серед клінічних варіантів себорейного кератозу **75**

3.3 Результати ультразвукового сканування в клінічній проекції **82**

3.4 Патоморфологія виявлених типів себорейного кератозу **84**

РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-ДЕРМАТОСКОПІЧНІ ТА ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ І ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ПАРАЛЕЛІ ПРОЯВІВ СЕБОРЕЙНОГО КЕРАТОЗУ 101

4.1 Оцінка розподілу дерматоскопічних, ультразвукових патернів при різних гістологічних типах **101**

4.2 Аналіз процесів проліферації та диференціації в залежності від клінічних варіантів **106**

4.3 Клініко-дерматоскопічно-морфологічні паралелі характеристик себорейного кератозу **110**

РОЗДІЛ 5 ОБҐРУНТУВАННЯ ТАКТИКИ ТА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ТЕРАПІЇ СЕБОРЕЙНИХ КЕРАТОМ 115

5.1 Визначення показань для застосування топічних ретиноїдів та саліцилової кислоти **115**

5.2 Обґрунтування тривалості призначення перекису водню відповідно клініко-гістологічної кореляції **119**

5.3 Оцінка ефективності та комплаєнсу застосування запропонованої схеми терапевтичного лікування **131**

РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ 140

ВИСНОВКИ 157

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 159

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 160

ДОДАТОК А1 181

ДОДАТОК А2 182

ДОДАТОК А3 183

ДОДАТОК А4 184

ДОДАТОК А5 185

ДОДАТОК А6 186

ДОДАТОК А7 187

ДОДАТОК А8 188

ДОДАТОК Б СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ 189

ДОДАТОК В ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ 192

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

APP – Amyloid precursor protein

DLQI – Dermatology Life Quality Index

FGFR3 – Fibroblast growth factor receptor 3

PLA – Physician's Lesion Assessment

БКР – Базально-клітинний рак шкіри

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВПЛ – Вірус папіломи людини

$К_п$ – Коефіцієнт Пірсона

$К_ч$ – Коефіцієнт Чупрова

ККА – Крупноклітинна акантома

ПКР – Плоскоклітинний рак шкіри

СК – Себорейний кератоз

УЗД – Ультразвукове дослідження

УФО – Ультрафіолетове опромінення

ЧПД – Чорний папульозний дерматоз

ШК – Штукатурний кератоз

95 % Cl – Довірчий інтервал

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Себорейний кератоз (СК) належить до групи епітеліальних новоутворень шкіри з доброякісним прогностичним потенціалом, що відповідає відсутності ризику до метастазування. Більшість осіб середнього та похилого віку мають хоча б одне вогнище ураження [1, 2], хоча останніми роками кератоми все частіше реєструється і у молодих пацієнтів [3]. За даними українського національного канцер-реєстру, СК не є відокремленим в окрему позицію, а лікарі практичної медицини не завжди відображають цю нозологію в офіційних документах. Але поширеність проблеми, можливість злоякісної трансформації, негативний вплив на якість життя – змінюють акценти щодо даних новоутворень.

Хоча зазначені новоутворення шкіри мають високий імітаційний потенціал стосовно агресивних неоплазій [4-6], інколи формують пухлинні колізії [7], але основна проблема полягає у значному впливі на якість життя та соціальну адаптацію для більшості пацієнтів, особливо на тлі множинності уражень та можливого формування вторинних змін на шкірі. Неоплазії зазвичай розташовані на відкритих ділянках тіла, що, особливо у жінок, призводить до формування естетичного дискомфорту у сприйнятті своєї зовнішності та впливає на загальні психосоціальні аспекти життєдіяльності [8-9].

Етіопатогенетичні механізми, що призводять до маніфестації та розповсюдження СК на шкірі, також не є достатньо вивченими, адже повідомляється про безліч тригерних факторів: від інтенсивної інсоляції та вірусу папіломи людини до змін на рівні генотипу [10-12]. З'ясування можливих провокуючих факторів може сприяти профілактиці розвитку та активного поширення кератотичних ефлорисценцій [13,14]. Визначення ж інших, раніше не встановлених процесів, що є значущими для даної неоплазії, а саме епідермальної проліферації та термінального диференціювання кератиноцитів, може відкривати нові можливості у визначенні ефективних лікувальних алгоритмів.

На даний момент відсутні чіткі рекомендації щодо лікувальної тактики пацієнтів із СК. Найбільш розповсюдженим та доступним методом залишаються

такі інвазивні техніки як електрокоагуляція, кріотерапія та лазерне видалення вогнищ. Після їх застосування пацієнтів турбує наявність дисхромічних змін на шкірі у вигляді гіпер- або гіпопігментації, а інколи навіть і рубцювання, що знижує привабливість цих процедур. Оскільки зазначені методики є досить травматичними і не кожен пацієнт згоден на проведення хірургічного або малоінвазивного втручання, нагальною стає потреба у розробці нових схем та лікарських форм для терапевтичного лікування СК, особливо з можливістю самостійного застосування в амбулаторних умовах.

З 2018 року першим і єдиним засобом для топічної терапії кератозу, затвердженим FDA став 40% розчин перекису водню [15-18]. Окрім безпекового профілю та ефективності застосування, варто зазначити і мінімізацію вторинних змін на шкірі після використання окиснику. Інші препарати зовнішньої дії демонстрували досить дискутабельні результати [19].

Не достатнє вивчення та відсутність єдиної думки щодо етіо-патогенетичних особливостей кератозу на тлі його поширеності серед населення, обмеженості пропозицій топічного лікування, намагання покращити якість життя пацієнтів – обумовили напрямок у нашій роботі.

Зв’язок роботи із науковими програмами, планами, темами

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО «Оптимізація показань та комплексної терапії хворих на хронічні рецидивуючі дерматози, ІППСШ, з урахуванням клінічних особливостей, стану регулюючих систем гомеостазу, супутньої патології, прогнозування, лікування та профілактика рецидивів» (№ держреєстрації 0118U004256). Здобувач є співвиконавцем теми.

Дисертантом особисто виконано відбір пацієнтів до груп дослідження, комплексна оцінка клініко-анамнестичних даних, дерматоскопічних патернів, аналіз ультразвукових сканограм та аналіз морфологічно-імуногістохімічних досліджень, а також розробка комбінованих топічних лікарських методів терапії з динамічним спостереженням за пацієнтами після їх застосування.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на себорейний кератоз шляхом використання індивідуалізованої топічної терапії кератолітиком, ретиноїдом та окисником з урахуванням клінічних, інструментальних (дерматоскопічних, ультразвукових), морфологічних та імуногістохімічних особливостей.

Для досягнення мети були поставлені такі **задачі**:

1. Проаналізувати клініко-анамнестичні дані пацієнтів стосовно значущості впливу різних ендогенних та екзогенних чинників на розвиток неоплазій.
2. Дослідити роль термінального диференціювання та проліферації базальних кератиноцитів в патогенезі формування СК, враховуючи результати імуногістохімії.
3. З'ясувати, які з інструментальних методів дослідження є значущими як при визначенні клінічних варіантів, так і морфотипів СК.
4. Дослідити роль клінічних, дерматоскопічних та ультразвукових даних для вибору вектору топічної терапії та її тривалості.
5. Оцінити ефективність персоніфікованої зовнішньої терапії СК з використанням топічного ретиноїду, кератолітику та окиснику, її вплив на якість життя пацієнтів.

Об'єкт дослідження – себорейний кератоз.

Предмет дослідження – клінічний перебіг, дерматоскопічні ознаки, УЗД шкіри, морфологічне дослідження шкіри, імуногістохімічне дослідження, ефективність комбінованого топічного лікування, якість життя дерматологічного хворого.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні (огляд хворого, збір анамнезу для постановки діагнозу, визначення клінічного варіанту, оцінка фототипу шкіри, акцентуація на частоті застосування сонцезахисних засобів); загальноклінічні лабораторні дослідження з метою виявлення коморбідної патології; дерматоскопія для верифікації специфічних патернів СК; ультразвукове сканування шкіри з метою оцінки товщини вогнищ; патогістологічне дослідження для деталізації морфологічних ознак гістологічних типів кератозу; імуногістохімічні із дослідженням експресії маркерів проліферації (Кі-7) та термінального диференціювання (каспаза-14); анкетування з використанням стандартизованого опитувальника DLQI для визначення впливу

електрокоагуляції та запропонованої методики лікування на якість життя пацієнтів; статистичні методи оцінки результатів дослідження, які проводились з використанням параметричних і непараметричних методів для визначення достовірності отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів

Уточнено дані стосовно значущості впливу активної інсоляції тривалістю більше 2 тижнів на рік, відсутністю фотозахисту та фототипу шкіри на розвиток множинних кератом.

Подальшого розвитку набули сучасні уявлення про роль порушень проліферації та термінального диференціювання кератиноцитів в механізмі розвитку СК, шляхом визначення рівнів експресії імуногістохімічних маркерів Кі-67 та каспази-14. Встановлено пригнічення проліферації та підвищення активності термінального диференціювання, що обумовлює вектори вибору препаратів для терапії новоутворень.

З'ясовано роль дерматоскопічних патернів та УЗД для різних клінічних варіантів та гістологічних типів СК.

Вдосконалено та впроваджено в практичну охорону здоров’я показання та метод комплексного комбінованого зовнішнього лікування себорейного кератозу із застосуванням топічного ретиноїду адапалену, кератолітику 5% саліцилової мазі та окиснику 30% розчину перекису водню, дана оцінка його ефективності.

Практичне значення одержаних результатів

Акцентовано увагу на тригерні фактори, що сприяють формуванню себорейного кератозу, доповнено та уточнено механізми його розвитку.

Розроблено і впроваджено в практичну охорону здоров'я метод терапії у вигляді топічної комбінованої схеми лікування СК із застосуванням ретиноїду, кератолітику та окиснику, яка представлена алгоритмом із ефективним, безпечним профілем та мінімальними/відсутніми естетично неприйнятними змінами на шкірі після її застосування (патент на корисну модель № №142103 (2020 р.).

Запропонована комплексна схема комбінованого топічного лікування СК впроваджено в Дерматологічному центрі Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету

м.Запоріжжя, амбулаторній дерматологічній практиці Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня №7» Запорізької міської ради м.Запоріжжя, Комунальному некомерційному підприємстві «Хмельницький обласний дерматовенерологічний центр» Хмельницької обласної ради м. Хмельницький, дерматовенерологічному відділенні Комунального підприємства «Дніпропетровський обласний центр соціально значущих хвороб" Дніпропетровської обласної ради м.Дніпро, дерматовенерологічного відділення Комунальної установи «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради м. Запоріжжя. Теоретичні положення дослідження і практичні рекомендації впроваджено у практику навчання студентів усіх факультетів Запорізького державного медичного університету кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО. Результати дисертації впроваджені і використовуються у навчальному процесі кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету м.Дніпро, кафедрі дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти м.Харків.

Особистий внесок автора

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, що має наукове і практичне значення. Усі її основні положення одержано особисто автором під час науково-дослідних робіт протягом 2019-2022 років. Матеріали наукових праць, виданих у співавторстві, використано у дисертації лише в частині, що належить здобувачу. Здобувачем особисто виконано інформаційно-патентний пошук та аналіз літератури за темою дисертаційної роботи. Самостійно здійснено відбір хворих, забір біопсійного матеріалу, розподіл їх за групами, проведення та контроль результатів терапії. Автором сформовано базу даних, проведено статистичну обробку результатів дослідження, узагальнено результати роботи, написано усі розділи дисертаційної роботи. Висновки і практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником.

Усі опубліковані наукові праці, в яких викладено основні положення і зміст дисертації, авторські. З наукових праць, опублікованих у співавторстві, в дисертації використано лише ті ідеї, положення і висновки, які є результатом особистої роботи

здобувача і становлять його індивідуальний науковий внесок. Конфлікт інтересів відсутній.

Визначення загальноклінічних лабораторних показників проводилось в лабораторіях Комунальної установи «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради (в.о. головного лікаря – Балашов Д.Г.) та навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету (директор клініки – Котляревська Е.В). Інструментальні обстеження (дерматоскопія та УЗД шкіри) проводились також на базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. Гістологічні та імуногістохімічні дослідження виконувались на базі лабораторії патогістологічної та імуногістохімічної діагностики ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету та кафедри патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медичного університету (зав.кафедри – д.мед.н., професор Тертишний С.І.).

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи висвітлені та обговорювалися на XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м.Запоріжжя, 2019р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи в сучасній дерматовенерології: європейський та український досвід, взаємодія науки та практики» (м.Харків, 2019 р.); Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції «Young science 2.0» (м.Київ, 19 лютого, 2020 р.); онлайн науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД-інфекції», присвяченої 160-річчю професора Типцева М.В. (м.Харків, 2020р.); XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м.Запоріжжя, 2020 р.); Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції «Young science 2.0» (м.Київ, 20 листопада, 2020 р.); 7 th Lublin International Medical Congress for students and young doctors (Lublin, 2020); Всеукраїнській науково-

практичній інтернет-конференції «Young science 4.0» (м.Київ, 2022р.).

Публікації

За результатами дослідження опубліковано 14 наукових праць (13 публікацій, 1 патент на корисну модель), з них 4 статті у фахових виданнях України, 1 стаття внесена до міжнародної науковометричної бази (Web of Science); 8 тез у матеріалах конгресів та конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 192 сторінках машинописного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження з аналізом та узагальненням отриманих даних, висновків, рекомендацій, списку використаної літератури та додатків. Робота ілюстрована 67 рисунками та містить 13 таблиць. Бібліографічний список містить 205 джерел, з них – 12 кирилицею і – 193 латиницею.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ СЕБОРЕЙНОГО КЕАТОЗУ: ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ, ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасне уявлення стосовно етіології та тригерних факторів розвитку себорейного кератозу

Себорейний кератоз (СК) відноситься до групи найбільш розповсюджених доброякісних новоутворень шкіри, пов'язаних зі змінами проліферативного потенціалу епідермальних клітин.

За даними спільного проекту Американської асоціації дерматологічної академії та Товариства дослідницької дерматології, більш ніж 83 мільйони населення США мають себорейні кератоми [1]. Динаміка вікового розповсюдження даного дерматозу є досить варіабельною. Загальновідомим фактом є те, що найчастіше вогнища СК виникають у осіб середнього та похилого віку. Kwon O. S. et al. показали, що у середньому загальна поширеність СК у корейських чоловіків у віці 40-70 років становила 88,1%. Відзначено також збільшення рівня пошироеності СК у 40-річних пацієнтів від 78,9% до 93,9% у 50 - річних та 98,7% віком старше 60 років [20].

Alapatt G.F. et al. у своєму дослідженні показали наявність більшості випадків СК у віковій категорії 31- 50 років, з перевагою жіночої статі у 76% [21]. Gill відмітив, що реєстрація випадків СК підвищилась до 15,7 % у осіб 15-19 років та до 32,3 % у 25-30 років, істотної статевої різниці не виявлено [3]. Таким чином, у сучасному перебігу СК відбуваються зміни вікових орієнтирів. Визначення «сенильна кератома» не є достовірним, зважаючи на «омолодження» дерматозу [22].

Етіологічні фактори та патогенетичні механізми, що сприяють виникненню та розвитку себорейних кератом продовжують досліджуватися. Вважається, що одним із тригерів є надмірний вплив сонячної інсоляції, але питання залишається дискутабельним. За даними Kwon O. S. et al, кумуляція

сонячного випромінювання протягом життя більше 6 годин на добу пов'язана зі збільшенням ризику виникнення СК у 2,28 рази, порівняно з інсоляцією менше 3 годин [20]. У той же час інші дослідження повідомляють, що тривале перебування на сонці протягом життя, наявність сонячних опіків з больовими відчуттями до 20 років – пов'язані з виникненням актинічних кератозів та невусів, однак не має зв'язку з розвитком себорейних кератом. У появі останніх Kennedy C. et al. надають перевагу віковим особливостям [23]. Окремі дослідники повідомляють про вплив ультрафіолетового опромінення (УФО) на виникнення генетичних мутацій, що стимулюють утворення вогнищ СК [24, 25].

Рецептор фактора росту фібробластів (FGFR3) належить до класу рецепторів трансмембранної тирозинкінази, які беруть участь у передачі сигналів, що регулюють ріст клітин, диференціювання, міграцію, загоєння ран та ангіогенез [26, 27]. Logie et al. виявили генні мутації FGFR3 у 24 із 64 вогнищ СК, що складає 39%, а трансгенні миші з мутаціями за цим геном мали новоутворення на шкірі, що імітували кератоз. Також не було виявлено кореляції між наявністю мутацій FGFR3, статтю та віком пацієнтів, локалізацією новоутворень або гістологічним типом (акантотичний або гіперкератотичний) [26].

Досліджуючи плоскі себорейні кератоми, як початковий етап їх динамічного росту, Hafner et al. виявили наявність мутації FGFR3, підтверджуючи провокуючий вплив змін на генному рівні. Окрім того, дана група дослідників виявила, що частота FGFR3 мутацій була суттєво пов'язана зі збільшенням вікових показників та кумулятивним, хронічним впливом УФО. Ця гіпотеза додатково підтверджується науковими даними Hafner et al. про те, що у себорейних кератомах локалізованих на голові та шиї, виявлено значно вищу частоту мутацій FGFR3, ніж при локалізації на тулубі та кінцівках. Ці результати добре корелюють з більш високим кумулятивним впливом УФ-світла на ділянку голови та шиї протягом життя, порівняно з тулубом. Крім того, мутація FGFR3 (R248C) була найбільш частою у дослідженні та виявлена у 37 вогнищах СК (38%) з розташуванням в ділянці голови. Саме ця мутація є найбільш типовою при пошкоджені генного апарату клітини надмірним УФО [28]. У випадку множинних

себорейних кератом, у середньому 20 вогнищ у однієї особи, частота мутацій FGFR3 у досліджуваних локусах значно відрізнялася між різними пацієнтами - від 26 до 89% [29].

Варто зазначити, що останні дослідження вказують, що підвищення рівня гуаніндеамінази при СК сприяє УФ-індукованому старінню кератиноцитів через активацію сечової кислоти як кінцевого продукту. Це також може бути основою до виникнення пігментованих СК як результату фотостаріння кератиноцитів [30,31].

Heidenreich et al. повідомили про наявність підвищеного рівня транскрипції 3 рецептору фактору росту фібробластів (FGFR3), який пов'язаний із підвищенням рівня транскрипційного фактору FOXN1 та включенням циклу позитивного зворотного зв’язку, який зупиняє злоякісну прогресію СК. Окрім того, дана група дослідників визначила зміни в усіх ураженнях на конкретних локусах генів, які включали промотори FGFR3, PIK3CA, HRAS, BRAF, CDKN2A та TERT та DHPH3 [25]. Мутації на рівні FGFR3 та PIK3CA у випадках СК з обтяженим сімейним анамнезом не відрізнялись від змін при спорадичних кератомах. Так FGFR3 був присутній у трьох з п’яти досліджуваних СК, а одне вогнище з FGFR3 додатково продемонструвало мутації PIK3CA [32].

Однією з причин, провокуючих виникнення даного дерматозу може бути підвищений рівень білка попередника-амілоїдозу (APP). Попередньо APP визначався як ключовий компонент у маніфестації хвороби Альцгеймера. Враховуючи, спільні вікові особливості хвороб, Herzog et.al. дослідив біологічну роль прекурсора амілоїду у кератиноцитах. Відкрились нові відомості про вплив APP на полегшення адгезії кератиноцитів, активацію меланогенезу, стимуляцію проліферативних та міграційних можливостей епідермальних кератиноцитів [33]. За результатами імуногістохімії, вестерн-блоттингу та кількісної ПЛР у реальному часі показано, що APP та його метаболіти (тобто амілоїд-β42) були більш виражені у вогнищах СК, ніж у зразку видимо здорової шкіри. Крім того, експресія APP була вищою при дослідженні ділянок шкіри, що підлягають частому впливу УФО та у старшій віковій групі (61–85 років), ніж ділянки без впливу надмірної інсоляції у молодих осіб (41–60 років) [34].

Останнім часом набула поширення вірусна теорія виникнення себорейного кератозу, що пов'язана з персистенцією вірусу папіломи людини (ВПЛ) роду β. Ураження ВПЛ слизових оболонок досить вивчене. Відомо, що відбувається механізм вбудовування геному ВПЛ до геному здорової клітини, що провокує гіперекспресію ранніх вірусних білків Е6 та Е7. Останні інактивують супресорні механізми, внаслідок чого клітина знаходиться у стані постійного, циклічного поділу. Найбільш часто представники ВПЛ роду α є причинними факторами уражень слизових оболонок, тоді як ВПЛ β має вплив на шкіру [35].

У дослідженні Strickley et al. зазначається, що наявність адаптивного імунітету щодо коменсальних представників вірусу папіломи людини мають стримуючий вплив у виникненні онкопатології шкіри серед пацієнтів з адекватною імунною відповіддю. У той же час, визначається вектор щодо динаміки новоутворень у імуносупресивних пацієнтів – втрата активності імунітету до папіломавірусів є предиктором до старту онкогенезу [36].

Дослідження взаємозв'язку вірусу папіломи людини з виникненням та прогресуванням вогнищ СК досить неоднозначні. У дослідженні 40 зразків шкіри з екстрагенітальною локалізацією СК, Lee et al. застосовували ПЛР методику ідентифікації ДНК ВПЛ 6/11, 31, 33, та жодного позитивного за даним інфекційним агентом, біоптату не було виявлено [37].

Gushi et.al., використовуючи гібридизацію in situ (ICH), ПЛР та блот-аналіз, визначили, що при ISH 30 із 104 (28,8%) зразків СК містили ДНК ВПЛ. Усі ISH-позитивні зразки продемонстрували віріон в ядрах епідермальних кератиноцитів. ПЛР-аналіз показав, що 87 (83,7%) зразків містили ВПЛ-18, 81 (77,9%) ВПЛ-6 та 73 (70,2%) містили як ВПЛ-18, так і -6. Захворюваність на ВПЛ-1 (7,7%) та ВПЛ-2 (14,4%) була відносно низькою. У 20 контрольних зразках було відсутнє ДНК HPV при використанні ISH [38].

Дослідження ж Tsambaos et al. показало, що всі зразки, отримані з нормальної шкіри (n =173) були негативними щодо ДНК ВПЛ, тоді як геном ВПЛ був виявлений у 34 із 173 зразків себорейного кератозу (19,65%). З 34 ВПЛ-

позитивних біоптатів СК – 15 містили типи 6/11 та 14 типів 31/33/35, а 5 не показали позитивної реакції на жоден з типів [39].

Доповнені дані щодо асоціації α ВПЛ та СК негенітальної локалізації представлені Nellessen et al. З 51 вогнища кератозу лише у 2 зразках було зафіксовано ДНК цього вірусу. Окрім того, авторами визначені і гістологічні типи СК, що мали позитивний результат при детекції ВПЛ – акантотичний патерн виявився домінантим [11].

Дослідження, що стосуються можливого впливу ВПЛ роду β у формуванні новоутворень шкіри серед пацієнтів із вираженим імуносупресивним профілем, продовжуються. Так, Borgogna et al. продемонстрували наявність ВПЛ роду β серед новоутворень шкіри у пацієнтів із трансплантацією органів в анамнезі. Враховуючи виражену імуносупресію, розподіл онкопатології був наступним: плоскоклітинний рак (n=14), базальноклітинний рак (n=31), актинічний кератоз (n=19), хвороба Боуена (n =1), кератоакантома (n =7) та себорейний кератоз (n =7). Враховуючи дану предметну область загального дослідження, звертаємо увагу, саме на СК. Більшість серед вибірки вогнищ кератозу продемонстрували позитивну реакцію щодо β-HPV ДНК [10].

Таким чином виключати ВПЛ як причинний фактор СК не можливо.

1.2 Клінічна класифікація себорейного кератозу

Єдиної клінічної класифікації СК немає. Noils et al. виділили наступні клінічні варіанти: чорний папульозний дерматоз, штукатурний кератоз, інвертний фолікулярний кератоз, крупноклітинна акантома, ліхеноїдний кератоз, плоска та типова кератома [40]. Окрім того, як виключення та рідкісний випадок, Nwabudike et al. було описано перший випадок вузловатої, ахромної себорейної кератоми [41].

Плоскі себорейні кератоми локалізуються найбільш часто на ділянках, що підлягають УФО у вигляді овальних темно-коричневих плям, що можуть нагадувати лентиго. Типові себорейні кератоми розташовуються на обличчі, шиї, волосистій частині голови та мають вигляд верукозних вогнищ різних відтінків коричневого або чорного кольору. Штукатурний кератоз представлений папулами

від білого до жовтого кольору, окремі з бородавчатими розростаннями, які, як правило, симетрично зустрічаються на шкірі дистальних відділів нижніх кінцівок [40]. Усі інші форми із накопиченням наукових даних окремими дослідниками розглядаються як більш самостійні одиниці, ніж просто клінічний варіант СК.

Виникнення чорного папульозного дерматозу є більш типовим для представників африканських та азійських країн, а також для осіб, що мають III або IV фототип шкіри за Фіцпатріком. Клінічно вогнища варіюють від світло до темно-коричневого кольору, незначні за розміром, округлої форми у пацієнтів-підлітків. Поступово ефлоресценції приймають вигляд гіперпігментованих множинних папул, що збільшуються у розмірі. Повідомляють про сімейну обтяженість за даним дерматозом. Чорний папульозний дерматоз найчастіше розташовуються симетрично на щоках, скронях і чолі. Вогнища також можуть виникати на шиї, верхній частині грудей та спині [42,43].

Інвертний фолікулярний кератоз – це рідкісна доброякісна пухлина інфундибулярного відділу фолікула, що характеризується екзо-ендофітним ростом. Ураження часто проявляється у вигляді солітарних рожевих, непігментованих верукозних папул на обличчі, частіше у чоловіків похилого віку [44, 45].

Крупноклітинна акантома (ККА) є досить складним варіантом у обстеженні, адже має широкі межі диференційної діагностики. Даний дерматоз варто відмежовувати від сенильного лентиго, lichen planus like keratosis, актинічного кератозу та світлоклітинної акантоми (акантома Дегоса) [46].

Huther et al. виявили крупноклітинну акантому у 20 осіб. У більшості випадків клінічно спостерігалася пігментована макула або папула, іноді з верукозною поверхнею. Крупноклітинна акантома (ККА) не була діагностована клініцистом візуально у жодному із розглянутих випадків [47]. Так, Fraga et al. для подальшої верифікації діагнозу використовували морфологічне та імуногістохімічне дослідження. Виявлені дані свідчили про відсутність суттєвих відмінностей у вивчених морфологічних ознаках між ККА та сонячним лентиго. Хвороба Боуена, себорейний та актинічний кератоз показали щонайменше одну істотну морфологічну різницю з ККА. За даним дослідженням ККА є варіантом

сонячного лентиго з клітинною гіпертрофією. Різниці в імунофенотипі та розмірі клітин можуть бути наслідком відмінностей у клітинній кінетиці [48]. Питання належності даного дерматозу до варіантів СК або сонячного лентиго залишається відкритим.

Ліхеноїдний кератоз або lichen planus like keratosis окремі дослідники визначають не тільки як варіант СК, а як проміжний етап регресу ретикулярного СК або сонячного лентиго. Зазвичай клінічно вогнища коричнево-сірого кольору, що переважно зустрічаються на шкірі передньої грудної стінки та верхніх кінцівках дорослих, переважно у білошкірих жінок [49, 50].

Варто зазначити, що дане різномаїття клінічних проявів СК передумовлює онкологічну настороженість через необхідність диференціювання даних вогнищ із злоякісними новоутвореннями [51-56]. З 4361 випадків, досліджуваних Chen et al. визначені клінічно як «себорейна кератома» або "подразнена себорейна кератома" – 3759 (86,2% усіх випадків) відповідали даним діагнозам. 466 випадків (10,7%) були варіаціями різних доброякісних новоутворень, таких як дерматофіброма, світлоклітинна акантома та сирінгома. Окремі були представлені невусом, доброякісним ліхеноїдним та актинічним кератозом. Доведено, що 136 (3,1%) всіх випадків гістологічно діагностовані як злоякісні захворювання. Більшість (91 з 136 випадків; 67%) були інвазивною чи in situ плоскоклітинною карциномою; 24,3% (33/136) були базально-клітинними раком шкіри (БКР), а 8,8% (12/136) – меланомою. Крім того, 49% in situ плоскоклітинних карцином були клінічно визначені як іритантні себорейні кератоми та 12% - типові; 27% та 12% інвазивних плоскоклітинних неоплазій шкіри візуально були діагностовані як подразнений та звичайний СК відповідно [57]. Окремі науковці повідомляють також про випадки колізій новоутворень шкіри, коли вогнище СК поєднується з проявами інтраепідермальної та інвазивної плоскоклітинної карциноми, базально-клітинної карциноми (раку) (БКК) або хвороби Бовена [58-63]. Існують поодинокі повідомлення про клінічний випадок трансформації вогнища СК у бовеноїдний варіант актинічного кератозу та інтраепідермальну карциному [58,64,65]. Ishikawa et al. у своїй роботі повідомляє не тільки про випадок близького розташування СК

та БКК, але і про виникненя вторинної осифікації безпосередньо під кератотичним вогнищем [66]. Але загалом рівень малігнізації є незначним. Залишається відкритим питання про наявність колізії новоутворень або їх реального злоякісного переродження.

Варіабельність клінічних проявів себорейного кератозу та здатність до мімікрії агресивних новоутворень шкіри потребує створення чіткого діагностичного алгоритму з визначенням дерматоскопічних патернів та специфічної морфологічної картини [67-71].

1.3 Особливості використання дерматоскопії у діагностиці дерматозу

Сучасним засобом верифікації діагнозу є дерматоскопія. Дана неінвазивна методика сприяє своєчасному та більш якісному встановленню діагнозу зі зменшенням кількості діагностичних біопсій. Класичні дерматоскопічні прояви СК представлені цебриформними структурами, комедоноподібні отворами, міліумподібним кістами, структурами по типу «відбитку пальця», з'їденими міллю» краями, судинами по типу «шпильок для волосся» [72-75]. У окремих випадках можуть відзначатися нетипові патерни: багатокомпонентність, ретикулярність, бовеноїдо-, шпітц- та кератоакантомоподібні структури, блакитні ділянки [76].

Описаний Minagawa клінічний випадок, показує, що пігментне новоутворення з дерматоскопічним патерном краї по типу зіркового спалаху виявилося після морфологічного дослідження не шпітц-невусом для якого дана ознака є більш типовою, а себорейним кератозом [77].

Додатковими факторами у диференційній діагностиці можуть слугувати форми та обриси міліумподібних кіст. Stricklin et.al. виявили їх різні типи: великі, описані як хмарні і менші – зоряні. Зоряні міліумподібні кісти виявлені як у себорейних кератомах, так і в меланомах. Однак у досліджуваних групах новоутворень наявність хмарних міліумподібних кіст для СК мала специфічність у 99,1% [78]. За даними Menzies et al. дерматоскопічний патерн у вигляді множинних

(більше 3) міліумподібних кіст у одному вогнищі є типовою ознакою саме СК та не є патогномонічним для меланоми [79].

Використання поляризованого або неполяризованого режиму дерматоскопічного дослідження має доповнювати один одного. Підтвердження базуються на даних Gülseren et al., які визначили, що рівень узгодження між поляризованим та неполяризованим режимами був ідеальним при визначенні структур по типу відбитків пальця та лінійних нерегулярних судин. Істотне співвідношення було визначене при спостеріганні комедоноподібних отворів, судин по типу «шпильок для волосся», «об'їдених міллю» меж вогнища, різкого розмежування, мережеподібних структур. Помірний рівень узгодження між дерматоскопічними режимами виявлений при фіксації міліумподібних кіст, фісур та гребенів, точкових судин та кольорової варіації [80]. Варто зазначити, що поліморфний судинний малюнок може може свідчити про СК, але варто мати на увазі і більш агресивні новоутворення (амеланотична меланома, карцинома Меркеля та ін.) [81].

Alapatt et al. дослідили дерматоскопічну та клінічну кореляцію різних варіантів СК та відзначили, що дерматоскопічними критеріями, виявленими у найбільш поширеній його клінічній формі, були комедоноподібні отвори (78,3%), фісури та гребені (60,9%), міліумподібні кісти (60,9%), більш рідкісні знахідки: чіткі межі (56,5%), мережеподібні структури (43,5%), «об'їдені міллю краї» (39,1%) та структури по типу «відбитків пальців» (13%). Наявність міліумподібних кіст є статистично значущими. Найбільш поширеними дермоскопічними ознаками чорного папульозного дерматозу були фісури, гребені та комедоноподібні отвори (92,3%), чітке розмежування виявлено у 69,2% випадків. Мережеподібні структури та кордони, ніби «об'їдені міллю» спостерігалися лише у 7,7% випадків. Міліумподібні кісти не були помічені у жодному з досліджуваних випадків. Штукатурний кератоз дерматоскопічно представлений мережеподібними структурами (100%), чітким розмежуванням (88,9%), міліумподібними кістами для 55,6% випадків, а краями «об'їденеми міллю» – у 33,3% випадків. Структури по типу «відбитків», фісури, гребені та комедоноподібні отвори не фіксувалися [21].

Кератоакантомоподібні патерни з наявністю розташованого у центрі кератину та судинами, що нагадують «шпильки для волосся» по периферії – є найбільш поширеною дерматоскопічною знахідкою при інвертному фолікулярному кератозі (58,3%). Наступна за частотою виявлення знахідка – біло-жовті центральні аморфні ділянки, які оточені радіальними судинами (33,3%). В останніх випадках були зафіксовані також біло-жовті ділянки у центрі вогнища у поєднанні з біло-червоними глобулами. Судинний компонент був представлений у всіх досліджуваних випадках [82].

Дерматоскопічні критерії плоскоклітинної карциноми та подразненого типу СК мають багато спільних патернів та можуть бути помилково прийняти за протилежні дерматози. Papageorgiou et al. у своєму дослідженні вказали на особливості, що можуть слугувати важливим диференціальним компонентом. Наявність білого гало навколо судин більш ніж у 10% поверхні новоутворення та дифузне лущення з рівномірним розподілом судин - є предикторами до діагностування іритантного типу СК [83]. За даними Álvarez-Salafranca et al., подразнений кератоз загалом демонструє високий рівень наслідування злоякісних новоутворень [84].

За даними Zaballos et al., вогнища ліхеноїдного кератозу розглядаються як проміжний етап регресу СК. Дерматоскопічно автори спостерігали гранулярний малюнок, який розподілявся по площі ураження. Цей патерн представлений коричнево-сірими, синювато-сірими або білувато-сірими крупнозернистими гранулами, які утворювали у 11 випадках (46%) глобули та «короткі лінії». В одному ураженні, розташованому на обличчі, ці короткі лінії утворювали кільцеві або ромбоподібні структури, подібні до злоякісної лентиго-меланоми [85,86]. Окремі дослідники повідомляють про відсутність патогномонічних ознак регресу при ліхеноїдному кератозі, а діагностика заснована на загальному аналізі комбінацій дерматоскопічних ознак [87].

Sousa C. et al. повідомляли про клінічний випадок, який дерматоскопічно нагадував пухлинну колізію СК та базально-клітинної карциноми або меланоми. Вогнище було представлено багатокомпонентним паттерном з чотирма кольорами

(коричневий, сірий, синій та білий), глобулярним атиповим малюнком, псевдомережею та асиметричними глобулами. Також у лівій ділянці новоутворення була присутня однорідна коричнева зона з сірими та білими блискучими структурами та яйцеподібними гніздами. За допомогою морфологічного дослідження встановлено діагноз «Себорейний кератоз» [88]. Вкотре СК показує високий рівень мімікрії до більш агресивних новоутворень.

Окремі дослідження вказують на кореляцію дерматоскопічних ознак СК із віком пацієнтів або локалізацією. За даними Gulseren et al., міліумподібні кісти найбільш часто зустрічаються у осіб похилого віку, тоді як слюдоподібний малюнок є переважною ознакою кератозу на тулубі. Мала вибірка дослідження потребує подальшого вивчення асоціації дерматоскопічних ознак з анамнестичними та клінічними даними [89].

Зважаючи на велику кількість індивідуальних у кожного пацієнта комбінацій дерматоскопічних ознак себорейного кератозу, варто було б продовжувати збір даних щодо клініко-дерматоскопічної кореляції з метою оптимізації діагностичного алгоритму та вибору тактики лікування. Остаточним та достовірним компонентом верифікації діагнозу СК є морфологічне дослідження.

1.4 Морфологічна класифікація

За даними ВООЗ (2018) патогістологічно визначають акантотичний, кератотичний, ретикулярний, клональний, іритантний, пігментний та макулярний типи.

Акантотичний варіант представлений регулярними полями акантотичного епідермісу з множинними роговими кістами, а кератотичний – вираженим гіперкератозом із варіаційними проявами папіломатозу та акантозу. Останній тип при наявності запального інфільтрату необхідно диференціювати із іритантним СК, для якого типовим є наявність кератиноцитів із фокусами сквамотизації. Окрім того, цей варіант представлений ліхеноїдною дегенерацією базального шару з розсіяними вогнищами некротичних кератиноцитів та поверхневим ліхеноїдним лімфоцитарним інфільтратом. Ретикулярні (аденоїдні) себорейні кератоми

характеризується більш тонкими, пролонгованими епідермальними гребнями та дрібними за розміром роговими кістами. Клональний тип представлений інтраепідермальними гніздами доброякісних блідих, тьмяних кератиноцитів (феномен Борста-Ядассона). Підвищення рівня пігментації та дифузно розташовані меланофаги є типовими ознаками для пігментних себорейних кератом. Макулярний варіант кератозу має незначно виражений акантоз та досить тендітні клональні гнізда без явищ формування кіст [90]. Таким чином, найбільш типовими ознаками, які варіюють в залежності від морфологічного типу, є акантоз, папіломатоз та рогові кісти.

У своїй науковій праці Roh N. K. et al. (2016) представили результати дослідження 206 випадків СК, серед яких морфологічно 93 випадки (45,1 %) представлені акантотичним, 41 комбінованим (19,9%), 35 гіперкератотичним (17%), 19 меланоакантотичним (9,2%), 9 аденоїдним (4,4 %), 5 клональним (2,4%) та 4 – іритантним (1,9%) варіантами. На ділянках шкіри, які найбільш часто знаходяться під дією УФО, фіксувався акантотичний (63 випадки, 47,7%), змішаний (26 випадків, 19,7%), гіперкератотичний (17 випадків, 12,9%), меланоакантома (12 випадків 9,1%), аденоїдний (9 випадків; 6,8%), подразнений (3 випадки, 2,3%) та клональний типи (2 випадки, 1,5%) [91].

За даними клініко-гістологічної кореляції дослідження Alapatt et al., у найбільш поширеному варіанті СК були виявлені папілломатоз (78,30%), пігментація (73,90%), рогові кісти (65,20%), акантоз та гіперкератоз (56,50%). Наявність рогових кіст була статистично значущою. Гістопатологічними ознаками, виявленими при чорному папульозному дерматозі, були папіломатоз та пігментація (84,6%), акантоз та гіперкератоз (53,8%). Рогові кісти спостерігалися лише в 7,7% випадках [21].

У зразках штукатурного кератозу виявили пігментацію, яка була присутня в 100% випадків, рогові кісти (55,6%), акантоз, гіперкератоз (44,4%) та папіломатоз у 22,2% випадків. Загалом найпоширенішими патогістологічними критеріями себорейного кератозу є пігментація (78%), папіломатоз (68%), акантоз (56%), гіперкератоз (54%) та наявність рогових кіст (44%) [21].

1.5 Імуногістохімічні дослідження при себорейному кератозі

Імуногістохімічні дослідження при СК дозволяють глибше розуміти процеси формування неоплазії та на підставі цього будувати можливі напрямки терапії.

Порядок перебігу та змінність фаз клітинного циклу відбуваються за рахунок координованої дії контрольних механізмів, один із яких представлений супресорною активністю інгібіторів циклін-залежних кіназ. До них відноситься два сімейства – Ink4 та Cip/Kip. Представниками першого є p15INK4b і p16INK4a, другого – p21WAF1/CIP1, p27KIP1a и p57KIP2. Як результат дії даних інгібіторів, блокується перехід клітини із фази G1 в фазу S. Таким чином порушення на даному рівні можуть стати предикторами порушеннями проліферації та клітинного росту.

Зміни p16 можуть бути результатом як онкогенезу, так і старіння кератиноцитів. За даними спостережень Rayess H. et al (2012), з одного боку гіперметилювання, мутації, делеції p16 призводять до порушення регуляції гена і розвитку неоплазій через регуляторні зміни клітинного циклу. З іншого, активація p16 через пошкодження ДНК та поважний вік призводять до накопичення в тканинах p16, пригнічують активність клітин і беруть участь у процесі старіння [92].

За даними Bruecks et al., у нормальній шкірі фарбування Ki-67, як маркеру проліферації, обмежувалося базальним та безпосередньо супрабазальним епідермісом; p16 у звичайному епідермісі не був виражений. Індекс p27 становив 30% як з базальною, так і з диференційованою експресією. Акантотичні себорейні кератоми мали низький рівень проліферації (Ki-67=3,4%) з дифузним розподілом циклічних клітин. Лише кілька кератиноцитів виявляли ядерну експресію p16 (6,0%) та слабку цитоплазматичну експресію в деяких полях вогнища СК. Експресія p21 також була низькою (4,8%) і пов'язана з клітинами, близько розташованими до вогнища ураження. Однак, випадкові фокуси експресії p21 були виявлені в базальних і безпосредньо надбазальних епідермальних шарах окремих уражень. На відміну від p16 та p21, експресія p27 була сильною та дифузною (78% кератиноцитів) у всіх досліджених акантотичних кератомах. Тоді як іритантні кератоми показали підвищений рівень Ki-67 (16%), експресія p21 суттєво не

відрізнялася від експресії при інших варіантах ураження; p16 і p27 показали зменшення ядерного забарвлення в іритантних себорейних кератомах [93].

Wu et al. за допомогою імуногістохімічного дослідження виявили, що збільшення експресії p16 та p21 є більш типовим для бовеноїдної трансформації, ніж для вогнищ СК [94]. За даними Bahrani et al., при порівнянні хвороби Бовена (педжетоїдний гістологічний тип) з СК з фокусами дрібних чисельних клональних гнізд та «педжетоїдних» ділянок (мікроклональний СК), висока експресія Ki-67 та p16 спостерігалася у 12 (80%) з 15 зразків хвороби Бовена та в одній (4%) з 23 СК. Низька експресія p16 та висока експресія Ki-67 спостерігалися у 16 (70%) з 23 себорейних кератом та у двох (13%) з 15 випадків хвороби Бовена. Підвищення експресії p16 було зафіксована у 12 (80%) з 15 вогнищ хвороби Бовена, тоді як лише 3 (13%) випадки СК мали аналогічні зміни [95]. У той же час дослідження Omman et al. визначили, що наявність позитивної експресії p16, обмеженої клональними гніздами в клональному морфологічному варіанті СК є нормою; дані зміни в гніздах СК ізольовано без одночасних атипових гістологічних ознак не слід використовувати для підтвердження діагнозу хвороби Бовена [96].

Наступним фактором виникнення СК може виступати підвищений рівень експресії рецептору епідермального фактору росту (EGFR), що відноситься до рецепторних трирозинкіназ та є регуляторами процесів проліферації та диференціації [97]. Схожими за будовою до EGFR є рецептори інсуліну та інсуліноподібного фактору росту. За даними Saeed et al. ультрафіолетові промені спектру В призводили до виникнення змін на шкірі у мишей, що морфологічно відповідали СК, за рахунок посилення експресії EGFR [98].

Шкіра слугує прикладом тісної взаємодії між регулюванням генів кератину та диференціюванням епідермісу. Кератини є структурними білками, що належать до суперродини проміжних філаментів епітеліальних клітин. У «тонкому» міжфолікулярному епідермісі мітотично активні клітини базального шару виконують функцію прогениторних клітин, постійно експресують пару кератинів К5 та К14, у меншій мірі – К15. Початковому етапу диференціювання відповідає пара К1/К10 внаслідок потужної транскрипційної індукції, що здійснюється за

рахунок генів К5/К14, експресія останніх знижується. Таким чином, кератини К1/К10 локалізуються у найнижчій частині супрабазального шару епідермісу. Поява К1 та К10 взаємопов’язана з різкими змінами у порядку організації проміжних філаментів кератину. Ще оди ген кератину типу II-К2 – експресується на більш пізніх стадіях диференціювання (наприклад, у зеристому шарі) [99].

Філагрин, який походить від профілагрину, є ключовим білком, що сприяє термінальній диференціації епідермісу та формуванню захисного бар'єру шкіри. У зовнішньому та зернистому шарі епідермісу філагрин пов'язаний з проміжними філаментами кератину, що сприяє їх збиранню у пучки. У термінально диференційованих кератиноцитах філагрин поєднується з оболонкою зроговілих клітин та створює нерозчинний бар'єр у роговому шарі, захищаючи організм від агентів навколишнього середовища та запобігає епідермальній втраті рідини. Кінцева диференціація кератиноцитів призводить до утворення непроникного бар'єру (рогового шару), який є найбільш поверхневим шаром епідермісу. Послідовними стадіями кератиноцитарної диференціації в епідермальних шарах є базальна клітина, остиста клітина та зернисті клітинні шари. Коли шипуваті клітини диференціюються в зернисті клітини, вони починають накопичувати специфічні для кератиноцитів білки, що беруть участь у диференціюванні рогового шару [100, 101].

З метою визначення особливостей процесів епідермальної диференціації та кератинізації у різних морфологічних варіантах, Yoshimi et al. досліджували рівень кератину та філагрину у вогнищах СК. Гіперкератотичний тип переважно має експресію К1, К10 та філагрину, акантотичний – переважно К14 та К15, тоді як клональні, ретикулярні та аденоїдні варіанти представлені у більшості випадків К14. Отримані результати демонструють, що гіперкератотичний тип диференціюється у бік плоскоклітинної (сквамозної) термінальної кератинізації, тоді як акантотичні, подразнені, клональні, сітчасті та аденоїдні варіанти СК в основному диференціюються у напрямку недиференційованих базалоїдних клітин [102].

Каспази є ключовими ферментами апоптозу. Крім того, вони можуть розщеплювати та активувати один одного, тим самим регулюючи та підсилюючи апоптотичні сигнали [103]. Утворення корнеоцитів з епідермальних кератиноцитів представляє собою тканинно-специфічну форму запрограмованої загибелі клітин, яка відрізняється від класичного апоптозу тим, що не призводить до фрагментації клітини на апоптотичні тіла та подальшого фагоцитозу [104, 105]. На відміну від інших каспаз (таких як -3, -6 і -7), каспаза-14 не проявляється типовими смертельними стимулами та не активується під час апоптозу, індукованого УФО або цитотоксичними речовинами [106]. У людини каспази-1, -4 та -5 беруть участь у внутрішньоклітинній активації прозапальних цитокінів IL1 та IL18, тоді як каспази-2, -3, -6, -7, -8, -9 та - 10 спеціалізуються на індукції та виконанні програми руйнування клітин [107, 108].

Каспаза-14 є унікальним членом еволюційно збереженого сімейства цистенеїл-аспартат специфічних протеаз, які в основному беруть участь у запаленні та апоптозі. Однак останні дослідження показують, що вони приймають участь у проліферації та диференціації. Активація каспази-14 корелює з ороговінням, що вказує на те, яку роль вона грає у термінальній диференціації кератиноцитів [109].

Як було підтверджено і дослідженнями Eckhart et al., каспаза-14 людини має обмежений розподіл у тканинах та експресується переважно в епідермісі. Її накопичення відбувається у зернистому шарі, активація під час утворення рогового шару in vitro, а продукти розщеплення каспази-14 присутні у нормальному епідермісі та в роговому шарі in situ. Усі ці дані свідчать про те, що цей фермент бере участь у кінцевій диференціації кератиноцитів [104].

У дослідженні Denecker показано, що шкіра мишей з дефіцитом каспази-14 була блискучою і ліхеніфікованою, що свідчить про змінений склад рогового шару. Епідерміс, дефіцитний стосовно каспази-14, містив значно більше альвеолярних F-гранул кератогіаліну, профілагрину. Відповідно, епідерміс з дефіцитом каспази-14 характеризується зміненою схемою обробки профілагріну, а рекомбінантна каспаза-14 може безпосередньо розщеплювати профілагрін in vitro. Епідерміс з дефіцитом каспази-14 характеризується зниженим рівнем гідратації

шкіри та збільшенням втрат води. Важливо, що шкіра мишей з дефіцитом каспази-14 була дуже чутливою до утворення дімерів піримідину циклобутану після УФО, що призводить до підвищення рівня апоптозу, викликаного спектром UVB. Видалення рогового шару вказує на те, що каспаза-14 контролює здатність поглинання роговим шаром ультрафіолету [110].

Rendl et al.визначили, що ретиноєва кислота в концентраціях, яка інгібує термінальну диференціацію кератиноцитів, сильно пригнічує мРНК каспази-14 і експресію білка кератиноцитами в моношаровій культурі та в тривимірному просторі in vitro моделі диференціювання людського епідермісу (шкірний еквівалент). І, навпаки, експресія каспаз-3 і -8, які активізуються під час звичайного апоптозу, у подальшому збільшувалась та не змінювалась після лікування ретиноєвою кислотою. Той факт, що на відміну від каспази-3 та каспази-8, каспаза-14, як і інші білки, пов'язані з диференціацією кератиноцитів і регулюється ретиноїдами, говорить про те, що ця каспаза, а не каспаза-3 та -8, грає роль в термінальній диференціації кератиноцитів та утворенні захисного шкірного бар'єру [103].

Таким чином, визначення патогенетичних ланок дерматозу із характерними особливостями процесів проліферації, супресії клітинного циклу, апоптозу та термінального диференціювання у формуванні СК потребує подальшого дослідження. Проведення паралелей цих патологічних змін із клініко-дерматоскопічно-морфологічними варіантами може сприяти покращенню диференційної діагностики та оптимізації лікувальної тактики із створенням нових персоналізованих схем лікування.

1.6 Сучасні напрямки в лікуванні неоплазії

Методи лікування СК, зважаючи на ступінь впливу та пошкодження шкірних покривів, можливо розділити на інвазійні із застосуванням кріохірургії, коагуляції, лазерного втручання та топічні. За допомогою останніх стає реальним використання місцевих лікарських засобів, що забезпечує формування щадного відношення до шкірних покривів. Окремі науковці на початку минулого

десятиріччя використовували пероральний 1,25-дигідроксивітамін D3 для візуального зменшення вогнищ СК, повідомляючи про антипроліферативні властивості вітаміну Д [111]. При цьому широкого застосування методика не набула.

У практичній медицині найбільш часто у лікуванні використовують малі оперативні втручання, а саме застосування кріохірургії, шейв-ексцизії, кюретажу, електрокоагуляції та лазерного випромінювання або їх комбінації [112-119]. Але застосування цих методик є досить дискутабельним питанням як за оцінкою суб'єктивних відчуттів пацієнтів, так і наявністю залишкових елементів після лікування.

Лазерна терапія є нехірургічним варіантом для пацієнтів у лікуванні СК, але має певні недоліки. Для лікування СК використовуються два типи лазерів. Абляційну лазерну терапію включає лазери YAG та CO2, а неабляційні методики представлені александритовим лазером 755 нм [120].

У дослідження Gurel et.al. було включено 42 пацієнта з 120 ураженнями СК. Кожен пацієнт отримував Er: YAG лазер та кріотерапію на альтернативних сторонах тіла. Вогнища, які зазнали впливу лазеру повністю регресували вже після першого сеансу терапії. Тоді як кріометодика не забезпечила одномоментного ефекту від лікування та потребувала повторного використання для очищення шкірних покривів. Еритема, гіперпігментація та гіпопігментація були побічними ефектами, які спостерігалися після лікування. Аналіз небажаних несприятливих ефектів, виявлених через 4 тижні, показав, що лазер Er: YAG, в більшій мірі викликає еритему, ніж лікування рідким азотом, але при цьому не призводить до змін пігментації [121]. У той же час Herron et.al. повідомляють про те, що кріодеструкція призвела до клінічного та гістологічного поліпшення всіх досліджуваних із СК. Після однократного лікування на місці вогнищ виникали явища набряку, утворення пухирів, кірок та ерозій з повною реепітеліалізацією через 1 місяць. Не було виявлено ознак утворення рубців, гіпопігментації або рецидивів при гістологічному доіслідженні через 6 місяців [19].

У той же час окремі дослідження співставляють ефективність електродисикації, CO2 та Er:YAG лазерів майже на одному рівні, вважаючи, що кріодеструкція має менш сприятливий практичний профіль. Також Zaresharifi et al. акцентують увагу на економічному підґрунті, адже застосування дешевших, хоча і ефективних, методик є більш сприятливим у фінансовому плані, ніж сучасні лазери [122].

Wood et. al. у своїй роботі вказують, що більшість пацієнтів віддавали перевагу кріотерапії над кюретажем як на 6-тижневому, так і на 12-місячному термінах обстеження. Такі дані автори пояснюють зменшенням догляду за ранами після кріотерапії, незважаючи на статистично значущий рівень болю при використанні рідкого азоту, порівняно з кюретажем. При застосуванні останнього відзначалось збільшення почервоніння через 6 тижнів та формування гіпопігментних рубців більш, ніж через 12 місяців. Залишкові частини СК найчастіше зустрічались у випадку застосування кріотерапії як в короткотривалій, так і довготривалій перспективі [123].

Polder et.al. повідомляють про використання тулієвого волоконного лазера 1927 нм у лікуванні макулярної СК. Перед першою процедурою кількість себорейних кератом у квадраті 5 × 5 см становила 4,7 ± 0,8. Після 1-місячного спостереження після трьох лазерних процедур кількість себорейних кератом в межах 5 × 5 см зменшилася до 2,2 ± 1,4. Через три та 6 місяців після остаточної лазерної обробки кількість кератом в межах зазначеної площі вже становила 3,0 ± 1,4 та 2,0 ± 2,0 відповідно. Через 1 місяць спостереження після трьох лазерних процедур середня товщина незначно зменшилась – до 0,71 ± 0,49; при цьому до початку лікування середня товщина всіх уражень становила 1,0. Після 3- та 6-місячного спостереження середня товщина залишалася 0,5 ± 0,58 і 0,80 ± 0,45 відповідно. Реакції на застосування лазеру були представлені помірною еритемою, легким набряком, свербінням і лущенням шкіри. Протягом цього дослідження не було виявлено жодних рубців, ерозій, постзапальної гіпер- або гіпопігментації [124].

Alegre-Sanchez et.al. при використанні пікосекундного 755 нм александритового лазеру у 12 пацієнтів з епідермальними розладами, такими як СК, плоскі бородавки або епідермальний невус отримали гарний результат у 65% очищення шкіри [125].

Cevizci et.al. повідомляли про клінічний випадок 33-річної пацієнтки із двостороннім ураженням зовнішніх слухових каналів, яку лікували за допомогою волоконного CO_2-лазера без каналопластики. Гістопатологічно було підтверджено діагноз СК подразненого типу, що має досить рідкісну локалізацію. Рецидив через 12 місяців не зафіксований [126].

Для лікування чорного папульозного дерматозу, як клінічного варіанту СК, використовують різні види лазерного опромінювання. Так, Schweiger et.al. застосовували лазер 1064 Nd: YAG – це лазер ближнього інфрачервоного діапазону на довжині хвилі 1064 нм. Меланін порівняно слабо поглинається на довжині хвилі 1064 нм, що робить його безпечним у використанні для тих, хто має темні відтінки шкіри. Тривалість процедури становила від 5 до 10 хвилин на одного пацієнта. Лікуванні 2 пацієнтів за допомогою даної методики призвело до бажаного косметичного результату з мінімальним рівнем інтра- та післяопераційних ускладнень [127]. Karadag et.al. повідомляють про випадок застосування імпульсного лазеру на барвниках при множинних вогнищах чорного папульозного дерматозу без післяпроцедурних явищ гіпер- або гіпопігментації, але деякі утворення були резистентні до терапії [128]. За даними окремих дослідників ефективним є використання CO_2- лазеру з задовільним косметичним дефектом та відсутністю рубцювання [129, 130].

Використання високочастотного сфокусованого ультразвуку також показує ефективні результати. Так, за даними Calik et al. лікування 20 МГц сфокусованим УЗ призвело до повного очищення шкіри у 68,5%, тоді як загальний рівень позитивної відповіді склав 96,3%. Безпековий профіль цієї методи також є задовільним, враховуючи післяпроцедурні ускладнення, варто звернути увагу на короткочасну еритему, телеангіектазії, незначний рівень рубцювання [131].

Останні роки фотодинамічна терапія із застосуванням амінолевулинової кислоти набуває значної популярності у медичній спільноті завдяки достатньо високому рівню безпечності та ефективності. Так, Fang et.al. у лікуванні СК із злоякісною трансформацією з плоскоклітинним профілем використали CO2 лазер та три сесії фотодинамічного опромінення вогнища із сенсибілізатором – 5-амінолевулиновою кислотою [132]. У випадку лікування гігантських за розміром СК також може бути застосований ефект фотодинаміки як терапія вибору [133].

Elman-Shina et al. представили перший клінічний випадок використання гіпербаричної оксиген терапії стосовно хронічного пізнього післярадіаційного геморагічного циститу з паралельним позитивним ефектом на СК. Дослідники паралельно демонстрації клінічного випадку ефективного лікування, асоціюють вплив гіпербаричної оксигенації на такі патогенетичні ланки кератозу як проліферація кератиноцитів та активність прекурсору амілоїду [134].

Наявність постзапальних змін після вищезазначених інвазійних методик у вигляді рубцювання, гіпер- або гіпопігментації та можливості розвитку резистентності до подальшого лікування потребують внесення змін до схем терапії СК. Окрім того, деякі пацієнти не погоджуються на проведення цих маніпуляцій або мають протипоказання, тому важливим є пошук нових більш щадних методів та для засобів лікування хворих.

Одним із перших були дослідження Klaus et.al. із застосуванням 12% лосьйону амонію (Lac-Hydrin). Спостереження проводилося за 58 пацієнтами-добровольцями віком від 37 до 82 років протягом 16 тижнів. Пацієнти мали мінімум дві себорейні кератоми на відстані не менше 10 см одна від одної. Лікарський засіб застосовували двічі на день. Було встановлено, що 12% лосьйон Lac-Hydrin значно зменшив висоту (підвищення) себорейних кератом, а 2 новоутворення повністю регресували [135].

За останні роки відбулися спроби впровадження інших місцевих засобів у схеми лікування хворих на СК.

У 2017 році Lacarrubba et. al. дослідили 50 вогнищ ураження 15 пацієнтів з множинними СК, які обробляли водним розчином, що містить солі азотної кислоти,

цинку та міді, органічні кислоти (оцтова, молочна та щавлева кислоти). Оцінка ефективності проводилася через 8 тижнів та 6 місяців спостереження. Через 8 тижнів повний клінічний та дерматоскопічний регрес спостерігався в 37 новоутвореннях, у середньому за 3 застосування. Часткова відповідь, з мінімально стійкими залишковими плямами, була виявлена у решти 13 кератом. У тих пацієнтів, шкіра яких відповіла повним регресом, не зафіксовано рецидивів протягом подальшого 6-місячного спостереження [136]. Застосування даного засобу виявилося досить ефективним, тому аналіз та експерименти продовжилися у 2019 році. Нітрицинк комплекс (Nitrizinc Complex), використаний у дослідженні Tribo et al. (32 пацієнти, 59 уражень), містить органічні кислоти (оцтова, молочна та щавлева кислоти), неорганічну кислоту (азотна кислота), солі міді та цинку. Результати визначалися дерматологом при клінічних візитах через один, три, шість та 12 місяців після процедури та за суб'єктивною оцінкою пацієнтів за допомогою анкетування. Як результат, через шість місяців після лікування повне усунення спостерігалося у 80% уражень (72% пацієнтів), тоді як у 93,3% уражень спостерігалось принаймні 50% зменшення. Лікування закінчилося 100-відсотковим косметичним ефектом, оскільки на оброблених ділянках не спостерігалося рубців або дисхромії після розрішення вогнищ. Дискомфорт, такий як біль і свербіж / печіння, був мінімальним. Випадків рецидивів не спостерігалося протягом року після лікування [137].

Aktas et.al. повідомляють про позитивний досвід використання 3% гелю диклофенаку двічі на день протягом місяця у пацієнта 73-років із вогнищем СК в ділянці обличчя [138]. При порівнянні ефективності лікування між 1 % гелем диклофенаку, що виступає індуктором апоптозу, та топічним ібупрофеном, було відзначено статистично значиму різницю до та після лікування першим засобом. Тоді як результат лікування СК ібупрофеном залишився не задовільним [139].

A Cuevas et.al. відзначили терапевтичний ефект при використанні крему з добезилатом протягом 6 місяців [140]. У пацієнта з множинними вогнищами СК в ділянці геніталій Pizzini et.al. використовували для місцевого лікування поліфенон Е 10%, екстракт зеленого чаю, що містить головний активний компонент

епігалокатехіналалату (EGCG). Через 2 місяці лікування поліфеноном Е спостерігалося різке зменшення кількості уражень. Через 3 місяці лікування всі новоутворення зникли, але залишилася вторинна гіперпігментація [141].

Дієвий засіб для топічного лікування СК продемонстрований Campione et al. Група дослідників рекомендувала до використання комбінований засіб з альфа- та бета-гідроксикислот, сечовини та туї. Отримані результати є задовільними як в межах клінічної ефективності, безпекового профілю, так і зручності у практичного застосуванні [142].

Новим напрямом у лікуванні СК є використання топічних ретиноїдів. Відомо, що саме деривати ретиноєвої кислоти мають вплив на процеси нормалізації диференціації та проліферації кератиноцитів [143]. Використання місцевого тазаротену двічі на день у роботі Herron et al. протягом 16 тижнів привело до клінічного одужання у 7 з 15 пацієнтів [19]. Перспективним напрямом є зміна шляхів потрапляння діючої речовини до епідермісу. Так, вчені Hirobe et al. та Hiraishi et al. у лікуванні СК або старечого лентиго використовували патчі з мікроголками та трансретиноєвою кислотою. У цьому дослідженні дану методику застосовували чотири рази по 6 годин з інтервалом у 1 тиждень. Десквамація рогового шару відбулася після третього нанесення патчів. Вчені припускають, що збільшення ефекту буде залежати від збільшення кратності нанесення або дози трансретиноєвої кислоти, тоді як зменшення пігментації можливо уникнути, застосовуючи додатково до ретиноїдів гідрохінон [144, 145].

Таким чином, використання топічних ретиноїдів різних поколінь є перспективним напрямом терапії, що впливає на патогенетичні ланки захворювання та є альтернативою інвазійним методикам.

Новим етапом у впровадженні місцевого лікування СК став перекис водню. Першим засобом для топічної терапії даного дерматозу, затвердженим FDA з 2018 року став саме 40% розчин перекису водню [15-18].

У 2018 році повідомили про два основні, рандомізовані, подвійно-сліпі, плацебо-контрольовані дослідження третьої фази. Загалом в дослідженні приймали участь 937 пацієнтів, кожен з 4 вогнищами СК; 40% розчин перекису наносили у

перший візит протягом 20 секунд на 1 кератому чотирикратно; для порівняння пропонувалася також методика із 32,5% розчином окиснику. Більша величина ефекту спостерігалася при концентрації 40%, ніж – 32,5%. Оцінка результативності проводилася за лікарською шкалою (physician's lesion assessment - PLA) від 0 до 4, де 0 - відсутні видимі себорейні кератоми; 1 - майже відсутнє вогнище ; 2 - тонка тератома в 1 мм та 3 відповідало товстому новоутворенню товщиною більше 1 мм. Оцінювання проводилося у перший день візиту/лікування, на 22 (до повторного етапу терапії, якщо виникала необхідність), 50, 78 та 106 дні (закінчення дослідження). Після 2-х процедур терапії місцевим розчином перекису водню 40% були помітні поліпшення. На 106-й день значно більше пацієнтів, які лікувалися окисником, ніж інертними контрольними посередниками, досягли показника оцінювальної шкали у 0 на всіх 4 себорейних кератомах (дослідження 1 - 4% проти 0%; дослідження 2 - 8% проти 0%). Побічні ефекти були обмежені місцевими шкірними реакціями, які в основному були легкими та помірними. Ефект лікування був більш виразним при використанні перекису водню 40 % у порівнянні з плацебо незалежно від анатомічного розташування СК. Повне очищення або майже повна відсутність вогнищ СК при використанні окиснику становила 65% у ділянці обличчя (проти 10% нейтрального засобу), 46% - при розташуванні на тулубі (проти 5%) та 38% – на кінцівках (проти 9%). Ефект у лікуванні СК на обличчі був більш ймовірним після одноразового лікування (43%), порівняно з СК на тулубі (31%) або кінцівках (14%). Найпоширенішими негайними реакціями при застосуванні перекису водню були еритема, печіння та набряки, які протягом тижня зникали. Залишкові реакції, такі як диспігментація та рубцювання, найменше були виражені на шкірі обличчя, тоді як на інших ділянках тіла також були мінімальними [146-148].

Дослідження продовжуються, але попередньо ex vivo кріодеструкція є цитотоксичнішою, ніж топічне використання перекису водню, і це призводить до впливу на меланоцити з подальшим розвитком гіперпігментації. Дані Kao et al. вказують, що окисник може бути менш агресивним варіантом для ліквідації СК, що знижує ризик пігментних змін після лікування [149].

Клінічний досвід застосування 40% розчину перекису водню був представлений Schlesinger et al. у 2 пацієнтів старших за 70 років. Нанесення окиснику здійснювали на кожну кератому до чотирьох разів протягом 20 секунд щоразово та 1 хвилиною перерви між нанесенням. Пацієнти повідомили про помірний успіх окиснику при видаленні своїх новоутворень, але в той же час з мінімальними несприятливими вторинними наслідками [150].

Дослідження Peredo et al. також відзначили у порівнянні з більш інвазивними методами, що застосування 40 % розчину перекису може призвести до менш виразних пігментних змін і може бути більш ефективним для СК на обличчі та шиї. Обидва пацієнта пройшли два курси лікування топічним окисником, що призвело до позитивних терапевтичних результатів, включаючи відсутність рубців та дисхромії [151].

У своїй праці Suvarna et al. зазначили про ефективність 30% розчину перекису водню у 25 досліджуваних СК, що загалом склало 49%. Тоді як 5 кератом продемонстрували незадовільний результат [152].

За даними Agrawal et.al. порівняльне інтервенційне дослідження було проведено у 85 пацієнтів із СК. У кожного пацієнта було обрано п'ять цільових уражень СК з оцінкою від 0 до 3. Групу А обробляли 30% перекисом водню, а групу В - 50% трихлороцтовою кислотою. Обидві групи були порівняні за віком та статтю. Наприкінці 6 тижнів ураження були повністю ліквідовані у 41,8% пацієнтів групи А та у 23,8% у групі В. Клінічне покращення спостерігалося у групі А, де показник PLA знизився з 3 до 1,79 (40,3%) за 2 тижні та до 0,63 (79%) після 6 тижнів. Зниження показника PLA у групі В склало 2,41 (19,7%) та 1,13 (62,3%) через 2 та 6 тижнів відповідно. Перекис водню призвів до більшого відсотку регресу СК, ніж при використанні трихлороцтової кислоти. Слід зазначити, що в обох групах не спостерігалося виразних побічних ефектів [153]. Варто зазначити, що Komalasari et al. повідомляють про ефективне застосування 80% розчину трихлороцтової кислоти у лікуванні множинних СК, представлених нетиповою клінічною картиною гіперкератотичних вузлів на шкірі волосистої частини голови [154].

Forouzandeh et al. повідомили про першу in vivo морфологічну оцінку 40 % розчину перекису водню при лікуванні СК. За допомогою зображень динамічної оптичної когерентної томографії вдалося визначити ефективність лікування окиснику та оцінити ступінь пошкодження шкіри. У даному дослідженні ефективність перекису водню досягла майже 100% очищення. Зображення динамічної когерентної томографії шести різних локалізацій застосування продемонстрували мінімальні морфологічні пошкодження та відповідне шкірне ремоделювання при оцінці через 4 тижні після лікування [155]. Задоволеність пацієнтами використання топічного окиснику досліджувалась у роботі DuBois et al. та підтверджує високий рівень комплаєнсности та ефективності [156].

Точний механізм дії високих концентрації перекису водню не відомий, але є припущення, що аномальні кератиноцити СК можуть бути більш чутливими до окислювального стресу, викликаного перекисом водню, ніж інші кератиноцити. Враховуючи, що трансформовані СК клітини відрізняються за своєю морфологією, вони є більш чутливими до дії окисника – так званий ефект Варбурга, попередньо, за рахунок функціональних порушень у мітохондріях. Хоча ефект Варбурга надає певні переваги, він також робить abnormal клітини СК більш чутливими до навіть короткочасного впливу окислювального стресу у вигляді H2O2. Гіпотетично, висока концентрація H2O2 діє як система доставки, яка дифундує через роговий шар в епідерміс, де він розпадається на кисень і воду і перетворюється на гідроксильні радикали (OH). Ці вільні радикали можуть потім завдати шкоди антиоксидантній системі шкіри і призвести до окислювальної стресової активізації апоптозу, що у подальшому призводить до знищення abnormal клітин СК [157].

Таким чином, є актуальною подальший розвиток нехірургічних методів видалення себорейних кератом із використанням топічних, патогенетично різнонаправлених засобів, що сприятиме досягненню виразного клінічного ефекта та підвищенню комплаєнсу. Визначення індивідуальних клініко-дерматоскопічно-патоморфологічних особливостей вогнищ СК та врахування патогенетичних ланок проліферації та термінального диференціювання кератиноцитів може дозволити

сформувати індивідуальний підхід до терапевтичного алгоритму ведення пацієнтів з щадним профілем безпеки.

Резюме.

Себорейний кератоз залишається не достатньо вивченим типом доброякісних неоплазій шкіри, що призводить до відкритого дискурсу у межах визначення тригерів та патогенезу. Така варіабельність теорій щодо причин виникнення СК та безпосередніх клітинних механізмів, які забезпечують їх трансформацію у неоплазію, є свідченням актуальності обраної теми та відсутністю чіткого розуміння етіопатогенетичних ланок. Звичайно, наявність зазначених «темних плям» впливає і на вибір напрямку та визначення подальшої тактики ведення цих пацієнтів. Хірургічні методики, що тривалий час домінували у медичній практиці у лікуванні СК, демонструють не достатній естетичний потенціал, залишаючи після таких втручань явища вторинної пігментації та рубцювання.

Світові тенденції в дерматології рухаються у бік підвищення комплаєнсу при виборі методу терапії, щадного відношення до шкірних покривів. Останнє забезпечується застосуванняя топічних лікарських форм. В свою чергу, різмоманітність клінічних та морфологічних проявів СК, відсутність кореляції між ними – визначають питання складнощей у індивідуальному підході до вибору методу терапії. Саме тому, актуальним питанням постає визначення індивідуалізованої схеми топічного лікування кератозу, яка б забезпечувала патогенетично обгрунтовану ефективність та задовольняла естетичні потреби пацієнтів у межах терапії новоутворень.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених

Результати проведеного дослідження базуються на даних комплексного обстеження та подальшого лікування 90 пацієнтів із СК протягом 2019-2022 років у Запорізькому державному медичному університеті (ректор – д.мед.н., професор Колесник Ю.М.) на клінічних базах кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету – Комунальної установи «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради (в.о. головний лікар – Балашов Д.Г.), Дерматологічному центрі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету (директор клініки – Котляревська Е.В). Гістологічні та імуногістохімічні дослідження виконувались на базі лабораторії патогістологічної та імуногістохімічної діагностики ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету та кафедри патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медичного університету (зав.кафедри – д.мед.н., професор Тертишний С.І.).

Клінічне обстеження, а також проведення забору біопсійного маетріалу здорової шкіри проведено на базі ТОВ «Клініка пластичної хірургії і косметології «Артмедика^{TM}» м. Дніпро. Усі пацієнти надали добровільну згоду на участь у дослідженні. Виконання дисертаційної роботи повністю відповідала дотриманню морально- етичних норм згідно правил IGH/GCP, Гельсінської декларації (1964 з доповненнями 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 р.р.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та законодавства України. Протокол дослідження та форми первинної документації затверджено Комісією з медичної етики при Запорізькому державному медичному університеті протокол № 2 від 09.09.2022 року.

Критерії включення хворих у дослідження:

- Згода пацієнта на участь у дослідженні;

- Наявність одиничних або множинних вогнищ СК;
- Вік > 18 років.

Критерії виключення хворих із дослідження:

- Наявність тяжкої соматичної патології у стадії декомпенсації;
- Наявність іншої дерматологічної патології;
- Наявність новоутворень іншого ґенезу (базально-клітинна карцинома, плоскоклітинний рак шкіри, кератоакантома, актинічний кератоз, кератопапіломи, меланома);
- Вік < 18 років;
- Відсутня згода на включення пацієнта у дослідження.

Верифікація діагнозу відбувалась на основі клінічного (дерматологічного) обстеження пацієнтів та використання додаткових неінвазивних (дерматоскопія, УЗД шкіри) та інвазивних методів дослідження (взяття біопсійного матеріалу з наступним патогістологічним та імуногістохімічним дослідженням). Окрім того, значна увага приділялась збору анамнестичних даних, з метою уточнення тривалості перебігу захворювання, фототипу за Фіцпатріком, наявності родинної схильності до утворення СК, особливостей перебування в умовах підвищеного впливу УФ-променів, схильності до формування опіків після тривалої інсоляції та особливостей використання сонцезахисних засобів.

Оцінка лабораторних показників (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз крові на глюкозу, аналіз калу на наявність яєць гельмінтів та найпростіших) проводилась з метою виключення коморбідної соматичної патології.

Загалом у дослідження включено 120 осіб, які були розподілені на 3 групи:

- 1 група – основна (n=60) пацієнтів із вогнищами СК;
- 2 група - порівняння (n=30) хворі із вогнищами СК;
- 3 група – контрольна група (n=30) практично здорові особи – без ознак СК.

У групі порівняння видалення новоутворень відбувалось із застосуванням електрокоагуляції (BOWA ARC-100 (Німеччина)).

8634622307196798

Дизайн роботи відповідає критеріям проспективного, рандомізованого дослідження, що відповідає меті та поставленим задачам. Схема дизайну дослідження представлена нижче (рис.2.1).

Рисисунок 2.1 – Дизайн дослідження.

Пацієнтам основної групи для терапії СК використовували топічні лікарські засоби за наступною схемою лікування: як ретиноїд застосовували гель адапалену двічі на добу протягом 2 тижнів, додатково призначали 5 % саліцилову мазь двічі на тиждень, 1 раз увечері (замість гелю адапалену). По завершенні вищезазначеної терапії, було рекомендовано застосування 30 % розчин перекису водню 1 раз на добу протягом 5 днів з експозицією нанесення окисника в 1 хвилину.

Усі пацієнти, які залучені до поточного дослідження, повністю відповідали критеріям включення, були ознайомлені із метою та методологією наукової роботи, надали добровільну згоду на проведення обстеження та виконання маніпуляцій.

Розглянемо демографічні особливості досліджуваних вибірок, що відповідають основній групі та групі порівняння. Вік хворих основної групи коливався від 27 до 87 років, середнє арифметичне ± стандартна похибка середнього арифметичного (M ± m) 56,2±1.78.

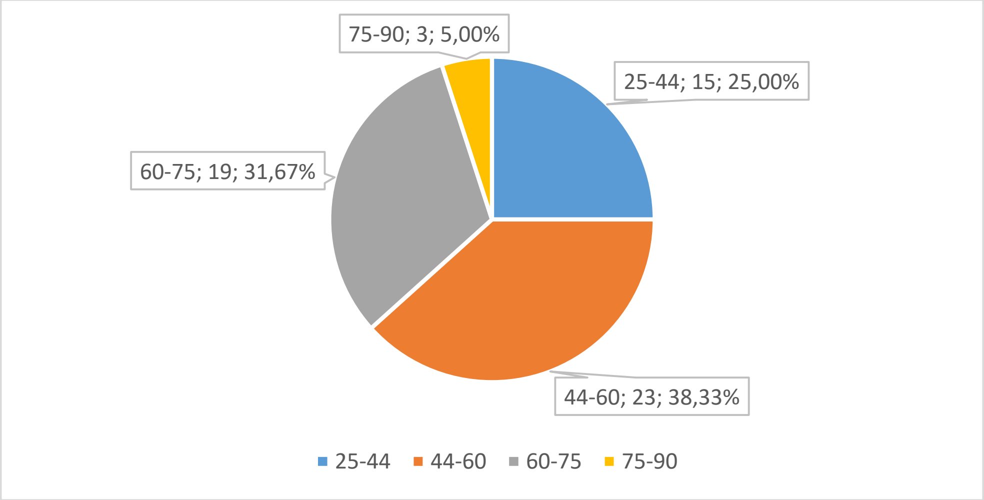


Рисунок 2.2 – Віковий розподіл пацієнтів із СК основної групи.

Розподіл відповідно віку представлено наступним чином: молодий вік (25-44) – 15 (25%), середній (44-60) – 23 (38,3%), похилий (60-75) - 19 (31,7%), старечий (75-90) – 3 (5%). У розмаху вікових характеристик наявності вогнищ СК перевага спостерігалася за середнім та похилим віком, що відповідає загальносвітовій тенденції у фіксуванні даного дерматозу (рис.2.2). Але у той же час, особи молодше 44 років, також звертаються з даною проблемою, наймолодший пацієнт даної групи – 27 років.

Розподіл за статтю представлений на діаграмі та свідчить про перевагу жіночої статі – 50 (83,3%) осіб, залучених у основну групу у порівнянні з чоловіками – 10 (16,6%) (рис.2.3)

Пріоритетність жіночої статі може бути пов’язана із більшою турботою жінок щодо змін на шкірі, особливо якщо це стосується вогнищ ураження, які

локалізуються на відкритих ділянках тіла та завдають естетично-психологічного дискомфорту. А це у свою чергу, може призводити до зниження рівня якості життя.

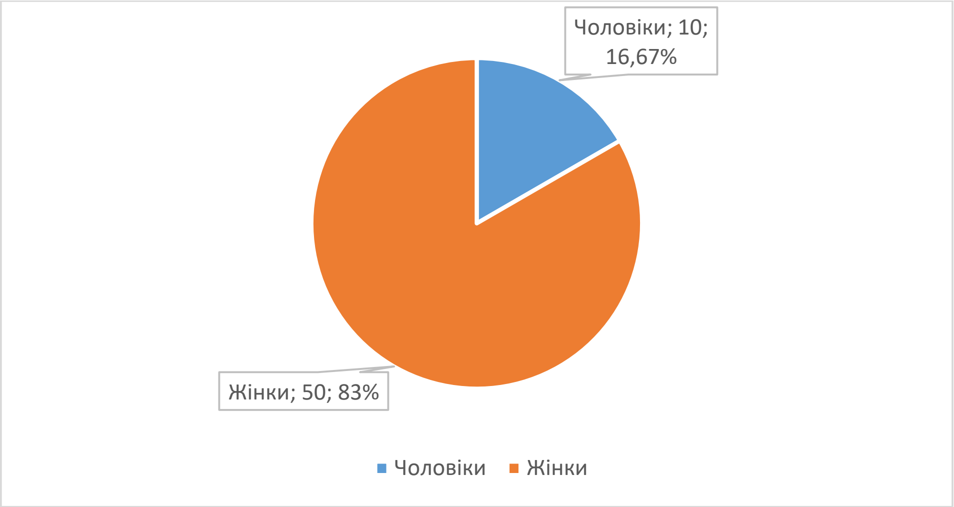


Рисунок 2.3 – Розподіл за статтю пацієнтів із СК основної групи.

Вік хворих групи порівняння коливався від 26 до 71 року – 53.8 ± 1.85. За віковою класифікацією ВООЗ розподіл пацієнтів 2 групи представлений наступним чином: молодий вік - 5 (16.6%) осіб, середній - 17 (56.7%), похилий - 8 (26.7%) (рис. 2.4). Згідно статевого угрупування: жінок – 27 (90%), чоловіків – 3 (10%) (рис.2.5). Як бачимо із приведених діаграм, за демографічними показниками обидві групи статистично однорідні та співставні між собою.

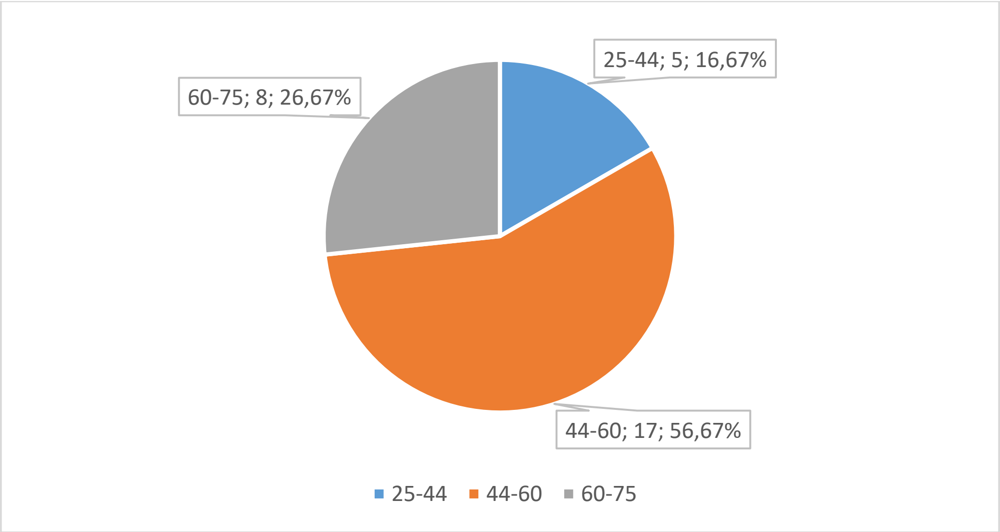


Рисунок 2.4 – Віковий розподіл пацієнтів із СК групи порівняння.

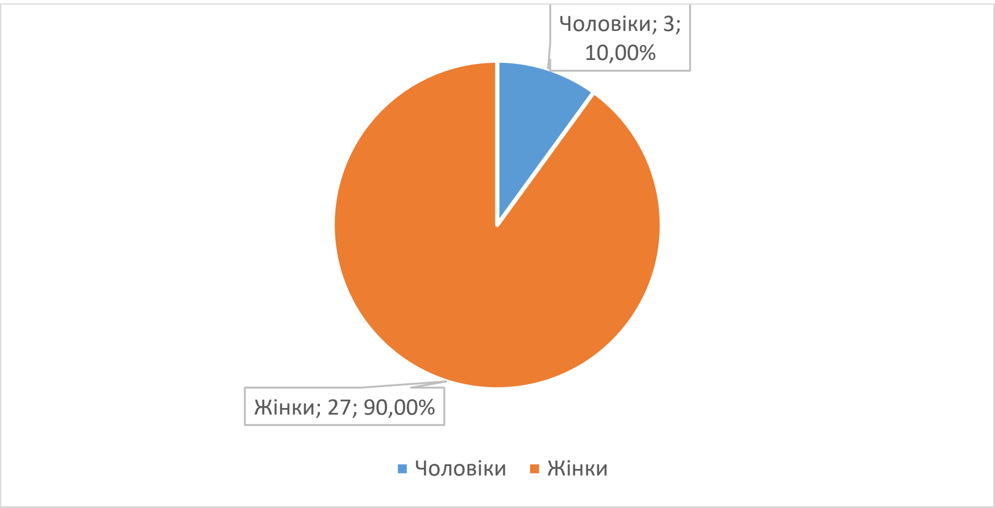


Рисунок 2.5 – Розподіл за статтю пацієнтів із СК групи порівняння.

Група контролю складала 30 чоловік, у яких біопсійний матеріал був представлений шматочком здорової шкіри, забір якої відбувався під час оперативного втручання щодо вирішення естетичних проблем. Дана маніпуляція не є відхиленням від виконання стандартного втручання та відбувалась згідно затвердженого плану операції.

Контрольна група за віком (від 38 до 66 років - 51,8 ± 1,56 та статтю (93,3% жінок, чоловіків – 6,7%) статистично не відрізняється від основної групи та групи порівняння.

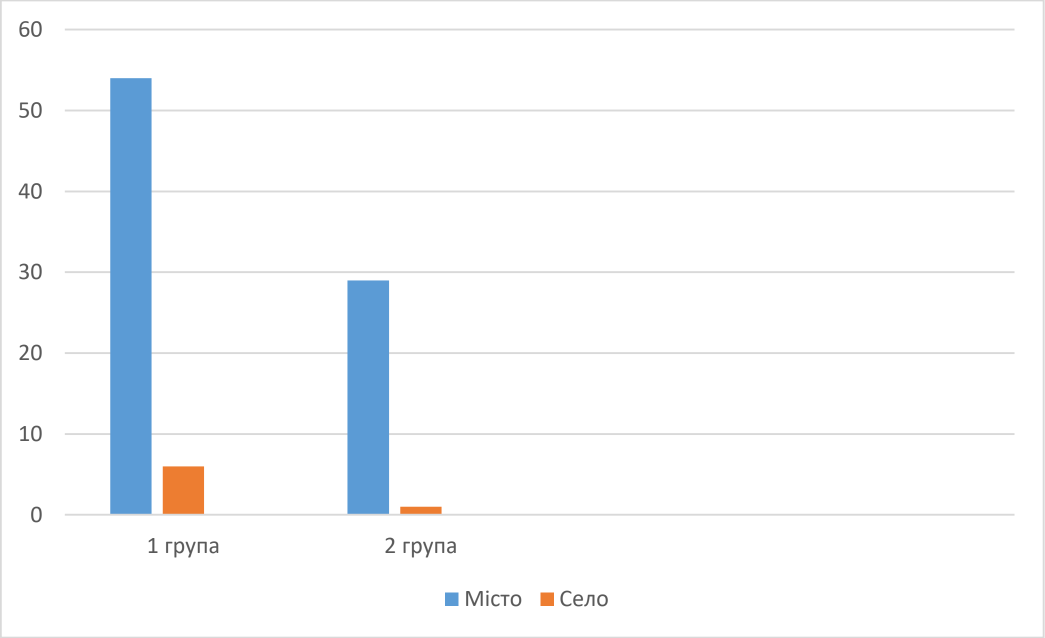


Рисунок 2.6 – Розподіл пацієнтів за місцем проживання.

Як бачимо, за даними діаграми, у основній групі та групі порівняння спільним критерієм стало проживання майже всіх пацієнтів у міському просторі (рис.2.6). Таким чином, візуалізація демографічних особливостей досліджуваних вибірок сприяє отриманню більш глибокого розуміння характеристик дерматозу, що в подальшому впливає на тактику ведення та вибір лікування.

2.2 Спеціальні методи дослідження

Усім пацієнтам основної групи та групи порівняння було проведено дерматоскопічне дослідження із використанням ручного дерматоскопу Heine (Німеччина) або дерматоскопічної установки FotoFinder (Німеччина). Обстеження проводилось як із використанням режиму поляризованого, так і не поляризованого світла. Відомо, що поверхня рогового шару епідермісу не є ідеально рівною, що сприяє розсіювання світла та обмежує візуалізацію більш глибинних параметрів новоутворень [72]. Тому використання поляризованого світла або неполяризованого (але із наявністю проміжного середовища) дає змогу детально оцінити специфічні ознаки СК.

За допомогою дерматоскопії відбувалась верифікація діагнозу за наступними патернами: церебриформнимі структури, комедоноподібні отвори, міліумподібні кісти, структури по типу «відбитку пальця», з'їдені міллю» краї, судини по типу «шпильок для волосся».

Визначення товщини СК у 30 пацієнтів проводилось із використанням апарату ультразвукового дослідження шкіри DUB cutis (Німеччина). УЗД шкіри проводили із використанням датчика 33 MHz – дана довжина хвилі забезпечила чітку візуалізацію епідермальних та дермальних структур. Сканування проводилось у В-режимі із візуалізацією СК у кольорах стандартної колірної шкали. Сканування відбувалось у повздовжній проекції до вогнища із визначенням товщини себорейної кератоми за трьома відрізками та автоматичним обчисленням середнього значення. На ультразвуковій сканограмі кератозу відзначається наявність нерівномірно потовщеного гіперехогенного епідермісу та гіпоехогенних ділянок у дермі, що відповідають поняттю «акустичної тіні» через наявність

кератотичних мас у верхніх ділянках. З метою порівняння товщини вогнищ та ехогенності обов’язковим було проведення ультразвукового дослідження шкіри без явищ новоутворення, поряд із вогнищем.

Забір біопсійного матеріалу у основній групі та групі контролю для подальшого морфологічного та імуногістохімічного дослідження проводився із застосуванням Derma Blade інструменту. Shave-біопсія сприяла видаленню частини новоутворення без травмування дермального шару і навколишніх ділянок шкіри, а також давала можливість контролювати глибину видалення. Таким чином, ми мали можливість видалити половину кератоми для подальшого патогістологічного аналізу, тоді як інша частина залишалась для нанесення топічних лікарських форм.

З отриманих зразків тканини формували парафінові блоки, виготовляли серійні стандартні зрізи завтовшки 4 μм на прецезійному ротаційному мікротомі HM 3600 («MICROM Laborgerate GmbH» - Німеччина), зрізі розміщували на звичайні предметні скельця (для оглядового патогістологічного забарвлення) або на адгезивні предметні скельця «SUPER FROST PLUS» фірми «DAKO» (Данія) - для імуногістохімічних досліджень.

Визначення гістологічного патерну СК оцінювали в серійних парафінових зрізах, забарвлених гематоксиліном і еозином.

ІГХ дослідження виконували в парафінових зрізах з використанням моноклональних антитіл та поліклональних антитіл. Депарафінізацію і регідратацію з одночасним високотемпературним демаскуванням антигенів здійснювали шляхом нагрівання в автостейнері з PT-модулем (фірми «Thermo Fisher Scientific», США) в Dewax & HIER буфері H фірми «Thermo Fisher Scientific», США (pH = 9,0), пригнічували активність ендогенної пероксидази 3% розчином H_2O_2 і наносили протеїновий блок. Інкубацію з первинними антитілами проводили згідно інструкцій фірм-виробників, візуалізацію ІГХ-реакції виконували з використанням системи детекції UltraVision Quanto HRP + DAB System («Thermo Scientific», США). Зрізи дозабарвлювали гематоксиліном Майера та заключали в цитосіл.

Для визначення проліферативної активності епітеліальних клітин застосовували моноклональні антитіла: Mo a-Hu Ki-67 Antigen, *Clone SP6* («NeoMarkers», США); процес диференціювання кератиноцитів в різних паттернах себорейного кератозу визначали з використанням антитіл Rb a-Hu Caspase 14 («NeoMarkers», США). Згідно рекомендацій the St Gallen International Consensus of Experts (Goldhirsch et al., 2009; Goldhirsch et al., 2011), експресія маркеру проліферації Ki-67 може бути низькою (Ki-67 ≤15%), помірною(Ki-67:16-30%) або високою (Ki-67 > 30%) [158]. При визначенні маркеру каспаза-14, якщо > 50% клітин позитивно забарвлені, це вказує на високий рівень експресії; проміжний, якщо 25-50% клітин забарвлені позитивно; слабкий, якщо <25% або >10% клітин мають позитивне забарвлення; і негативний, якщо <10% клітин профарбовані [159].

Оглядові мікрофотографії гістологічних і імуногістохімічних препаратів виконувалися в мікроскопі Axioplan 2 (фірми «Carl Zeiss» - Німеччина) за допомогою цифрової фотокамери Camedia C5060WZ Olympus (Японія).

Клінічна оцінка визначення ефективності топічного лікування проводилась за допомогою оціночної шкали PLA (Physician's Lesion Assessment). Згідно зазначеного методу, показник 0 відповідав повному очищенню шкіри та відсутності новоутворення, 1 – наявність залишків СК, 2- товщина кератозу ≤1 мм, 3 – товщина кератозу ≥ 1 мм.

Якість життя пацієнтів 1 та 2 групи після видалення себорейних кератом із використанням різних методик оцінювалось за допомогою опитувальника дерматологічного індексу якості життя (Dermatology Life Quality Index – DLQI - Фінлей, Каган, 1992), що визначав вплив шкірних проблем на зміни повсякденної поведінки пацієнтів та їх соціальної активності. Анкетування проводилось для порівняння впливу різних методик на якість життя пацієнтів через тиждень після закінчення нанесення топічної комбінованої методики для основної групи та через тиждень після електрокоагуляції для пацієнтів групи порівняння. Опитувальник містить 10 питань, що стосуються симптомів дерматозу, їх впливу на повсякденну діяльність, суспільно-громадські та особисті відносини. Оцінка відбувається за 4 бальною шкалою Likert (0 – немає, 1 – трохи, 2 – помірно, 3 – дуже сильно). Інтерпретувати результати після сумації балів за відповіді на усі 10 питань можна

наступним чином - показник 0-1 означає відсутність впливу, 2-5 – незначний вплив, 6-10 – помірний вплив, 11-20 – значний вплив, 21-30 – надзвичайно високий вплив. Максимальний вплив на якість життя відповідає 30 балам.

2.3 Методи статистичної обробки результатів

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері в програмі «Statistica® for Windows 13.0» (StatSoft Inc., license No JP Z804I382130ARCN10-J). Статистичне опрацювання матеріалу розпочинали із перевірки гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників з використанням критерію Шапіро-Уілка. Дані, розподіл яких відрізняється від нормального, представляли за допомогою медіани і міжквартильного розмаху Me (Q1; Q3). Для всіх видів аналізу відмінності вважали достовірними при p <0,05. Дані розподіл, яких не відрізнявся від нормального, представляли у вигляді M+-m (середнє ариметичне +- стандартна похибка середнього арифметичного). Вірогідність відмінностей для незалежних вибірок оцінювали за допомогою двовибіркового t критерію Стьюдента при нормальному розподілі. У випадку відхилення від нормального розподілу для двох незалежних груп використовували непараметричний U-критерій Мана-Уїтні. При оцінці якісних параметрів застосовували відношення шансів у межах 95% довірчого інтервалу (CI), використовуючи формулу: OR= AD\BC, де A-наявність рубця/пігментації у пацієнтів 1 групи, B-відсутність рубця\пігментації у пацієнтів 1 групи. C та D відповідає наявності\відсутності вторинних змін у групі порівняння.

З метою аналізу зв’язку (асоціації) між використанням/ не використанням пацієнтами сонцезахисних засобів та виникненням одиничних/множинних вогнищ себорейного кератозу використовуємо коефіцієнти асоціації та контингенції, враховуючи зв'язок між 2 якісними показниками. Зв'язок вважається значимим, якщо $K_a \geq 0,5$ та $K_k \geq 0,3$. Для визначення тісноти зв’язку між якісними ознаками, чисельність яких виходить за межі «чотирьохпольної таблиці» можливим є використання коефіцієнтів взаємної спряженості Пірсона і Чупрова.

$$K_{\text{ч}} = \sqrt{\frac{\varphi^2}{1+\varphi^2}};$$
$$K_{\text{ч}} = \sqrt{\frac{\varphi^2}{\sqrt{(K_1-1)(K_2-1)}}},$$ (2.1)

, де φ2 - показник взаємної сполученості, визначається як сума відносин квадратів частот кожної клітини таблиці до твору підсумкових частот відповідного стовпця і рядка

К - число варіантів досліджуваних ознак (три варіанти ознаки фототипу і два варіанти ознаки кількості вогнищ). Коефіцієнт Чупрова приймає значення від 0 до 1. Чим ближче до 1, тим сильніший зв'язок.

З метою моделювання тривалості використання схеми топічного лікування використовували множинний регресійний аналіз. Незалежними змінними виступили наступні характеристики: вікові особливості, фототип шкіри, клініко-патоморфологічні варіанти СК та товщина новоутворення за даними ультразвукового дослідження. У кінцевому результаті із дослідження виключалися параметри, що не відповідали статистичній значимості. Останнє сприяло формуванню моделі за формулою:

$$Y = 5{,}31+1{,}98x_4 \quad (2.2)$$

, де x_4 – патоморфологічний варіант СК

Ймовірність проведення лікування СК тільки із застосуванням 1-го або 2-х циклів нанесення окиснику, враховуючи товщину кератом в мм при ультразвуковому дослідженні описана за допомогою логістичної регресійної моделі :

$$y = \frac{1}{1+e^{-2,4+2,86x}} \quad (2.3)$$

, де x- товщина кератоми (мм),

y- ймовірність.

Дискримінантний аналіз проводився з метою визначення оцінки дискримінантної функції для пацієнтів, які використовували 1 або 2-цикли нанесення топічного окиснику.

Вибір терапії = 2,99 -2,06* гістологічний тип+ (-2,44 * товщина СК)

Перемінними параметрами виступили гістологічний тип кератом та товщина новоутворення за результатами ультразвукового сканування.

Резюме.

При вивченні демографічних характеристик досліджуваних груп, встановлено, що вікові показники у 1 та 2 групах коливаються у межах середнього та похилого віку. Таким чином, можна говорити про відповідність отриманих даних до інших чисельних досліджень.

Незважаючи на те, що середній вік у першій групі склав 56,2±1.78, а у другій – 53.8 ± 1.85, простежується тенденція до виявлення СК у більш молодих осіб. Цей факт може свідчити про «омолодження» дерматозу та більш ранню його появу. Враховуючи, що виникнення СК пов'язують із тривалою сонячною інсоляцією, варто зосередитись і на ареалі проживання пацієнтів. Для обох досліджуваних груп превалюючим стало проживання у місті. Це може пояснюватись більш активним зацікавленням у лікуванні СК саме пацієнтів містян та більшою доступністю до діагностичного обладнання. Окрім того, статевий розподіл представлений превагою жінок, що може бути пов'язане із тезою про більшу зацікавленість саме жіночої статі у виявленні та корекції естетичних недоліків на шкірі.

Таким чином, у даному розділі відображено статево-віковий розподіл пацієнтів за групами дослідження.

РОЗДІЛ 3
РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО, ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ТА МОРФОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕНЬ

3.1 Особливості розвитку та клінічних проявів себорейного кератозу

Питання клінічної класифікації вогнищ СК залишається дискутабельним, оскільки має місце значна варіабельність проявів у визначенні окремих форм як самостійних нозологічних одиниць. Так, ліхеноїдний кератоз у сучасній дерматологічній парадигмі розглядається як проміжний етап динамічного розвитку СК та лентиго, відображаючи елементи регресу. Варто зазначити, що візуально СК може бути досить різноманітним та вдало мімікрувати під інші новоутворення, що потребує детального розбору всіх його клінічних ознак.

Тому з метою визначення клінічних характеристик кератозу у дослідженні було використано класифікаційні ознаки даної патології за Noils et al., якими визначено наступні варіанти СК: чорний папульозний дерматоз, штукатурний кератоз, інвертний фолікулярний кератоз, крупноклітинна акантома, ліхеноїдний кератоз, плоска та типова себорейні кератоми. При візуальній оцінці новоутворень у пацієнтів основної групи було діагностовано наступні клінічні варіанти: типовий, плоский, штукатурний кератоз, чорний папульозний дерматоз. У загальній кількості відзначається перевага типової клінічної форми – у 53 (88,3%) пацієнтів, плоский варіант зафіксований у 5 хворих (8,3%) (рис.3.1).

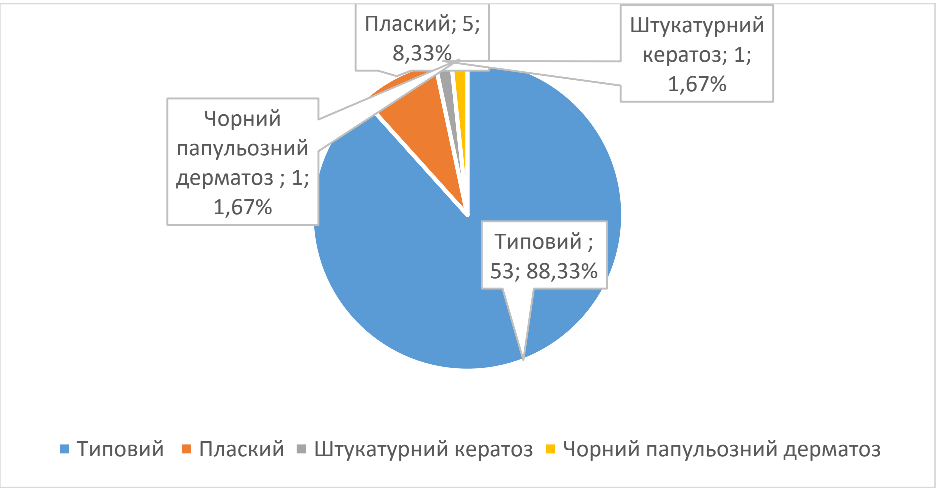


Рисунок 3.1 – Розподіл клінічних форм у представників основної групи.

Штукатурний кератоз та чорний папульозний дерматоз представлені у меншій кількості – по 1 (1,7%) випадку, що є передбачуваним показником, враховуючи рідкісність даних клінічних варіантів у нашій популяції. Так, чорний папульозний дерматоз не є досить типовим для представників I-II фототипів шкіри за Фіцпатріком. Пацієнти із проявами ефлорисценцій, що відносяться до групи чорного папульозного дерматозу, зазвичай, є мешканцями африканського континенту з типовими ознаками VI фототипу шкіри, як і в нашому дослідженні. Розподіл клінічних форм СК у групі порівняння представлено на діаграмі (рис. 3.2). Наочно продемонстровано перевагу серед даної групи розповсюдженості типового (90%) варіанту себорейних кератом. Отримані результати свідчать про однорідність основної та групи порівняння, що дозволяє співставити отримані дані.

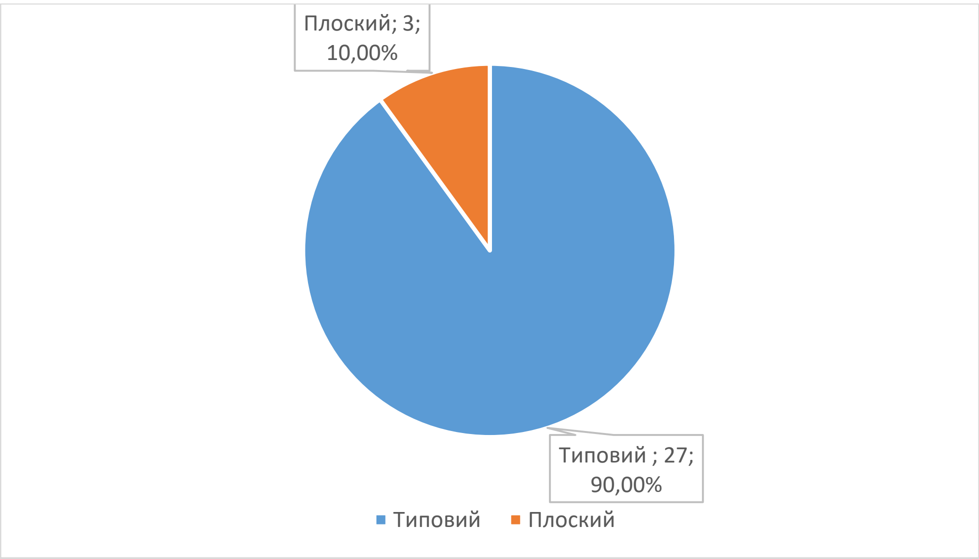


Рисунок 3.2 – Розподіл клінічних форм у представників групи порівняння.

Під час огляду пацієнтів та оцінки клініко-анамнестичних даних, значна увага приділялась локалізації вогнищ, кількості/дисемінації кератом та оцінці фототипів шкіри.

Найбільш частою локалізацією кератом стали ділянки голови – 23 (38,3%) пацієнти, тулуба – 17 (28,3%), кінцівок – 16 (26,7%), шиї – 4 (6,7%) (рис.3.3).

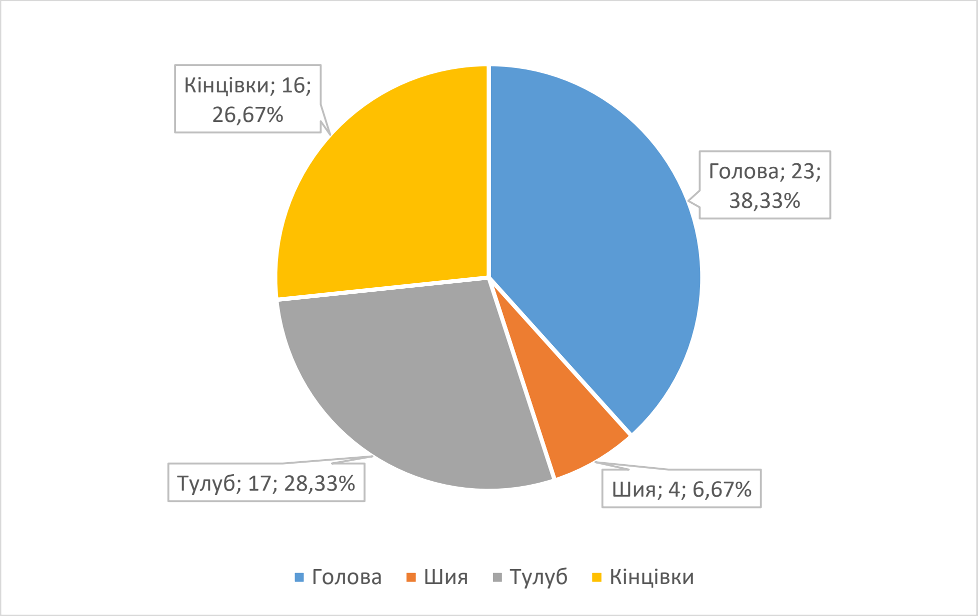


Рисунок 3.3 – Роташування вогнищ ураження на шкірі пацієнтів основної групи.

Варто деталізувати, що при розташуванні СК на тулубі у осіб жіночої статі – майже половина випадків– це виникнення вогнищ у субмамарних зонах, що може бути повязане із певним рівнем вірусного епідермального навантаження ß-типу вірусу папіломи людини. Останнє твердження не входить у межі компетенції нашого дослідження і є гіпотетичним з урахуванням сучасних літературних даних. Означення «кінцівки» включає відкриті до впливу прямих сонячних променів ділянки.

Таким чином, сумарно враховуючи зони максимального впливу УФ випромінювання – голова+шия+кінцівки - маємо більшість випадків (n=43) із можливим тригерним фактором у вигляді підвищеної інсоляції на означені ділянки шкіри.

Не зважаючи на перевагу містян у нашому дослідженні, було визначено особливості впливу одного із можливих етіологічних факторів виникнення СК – вплив УФО. Тому, під час збору анамнезу обов'язковим компонентом опитування було уточнення інформації щодо наявності опіків на шкірі після тривалого перебування під впливом сонячного опромінення до 18 років, особливостей використання місцевих сонцезахисних засобів та проживання у країнах із підвищеною інсоляцією.

За результатами збору анамнезу, більше половини пацієнтів основної (61,6 %) групи та групи порівняння (56,6%) отримували опіки шкіри після тривалого перебування на відкритому сонці. Отримані дані підтверджують наявність кумулятивного впливу сонячного опромінення на рівень виникнення неоплазій. Лише 1 пацієнтка проживала у країні з підвищеною інсоляцією протягом 0,5 років.

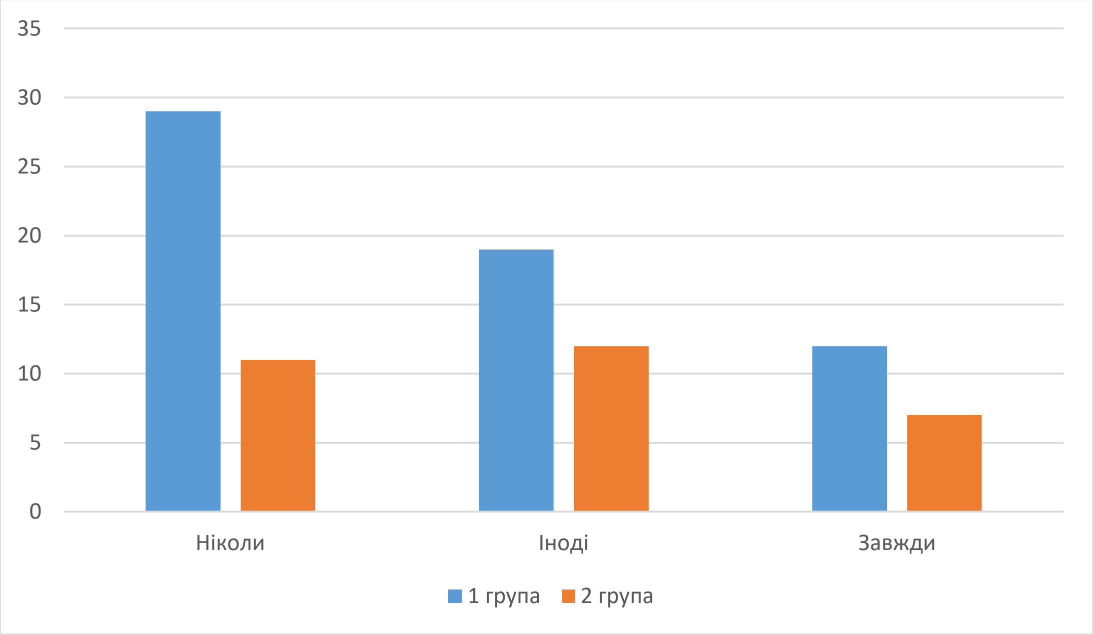


Рисунок 3.4 – Використання сонцезахисних засобів пацієнтами основної та групи порівняння.

Що стосується фотозахисту, то 29 (48,4%) пацієнтів основної групи ніколи не використовували сонцезахисні засоби, інколи їх застосовували – 19 (31,6%) осіб , завжди -12 (20%).

У групі порівняння 11 (36,7%) пацієнтів ніколи не користувались будь-якими засобами захисту проти УФ , інколи – 12 (40%) осіб, завжди – 7 (23,3%) (рис.3.4).

Також було оцінено фототип пацієнтів за Фіцпатріком на основі дерматологічного огляду зовнішніх особливостей пацієнтів (колір очей, волосся, шкіри, наявність веснянок) та чутливості до сонячного впливу. Останній критерій включав опитування щодо індивідуальних характеристик засмаги хворих. У залежності від відповіді, вона оцінювалась від 0 до 4 балів. Таким чином, пацієнти I фототипу сумарно отримували від 0 до 6 балів, II – 7-13, III – 14-20, IV – 21-27, V – 28-34, VI – більше 35. Межами шкали є пацієнти I фототипу, що мають світлий

колір очей, волосся руде, або біляве, а шкіру із веснянками. Також ці пацієнти майже не здатні до формування коричневого кольору шкіри при засмазі, а навпаки отримують опіки. Шкіра найбільш чутлива до сонячного опромінення.

Тоді як хворі із VI фототипом за Фіцпатріком мають темний колір очей, волосся, шкіри, без схильності до формування веснянок та із високим рівнем толерантності до впливу УФО. Більшість пацієнтів основної групи дослідження представлені II фототипом шкіри – 40 (66,7%) осіб, III- 19 (31,7%), VI - 1 (1,7%) (рис.3.5).

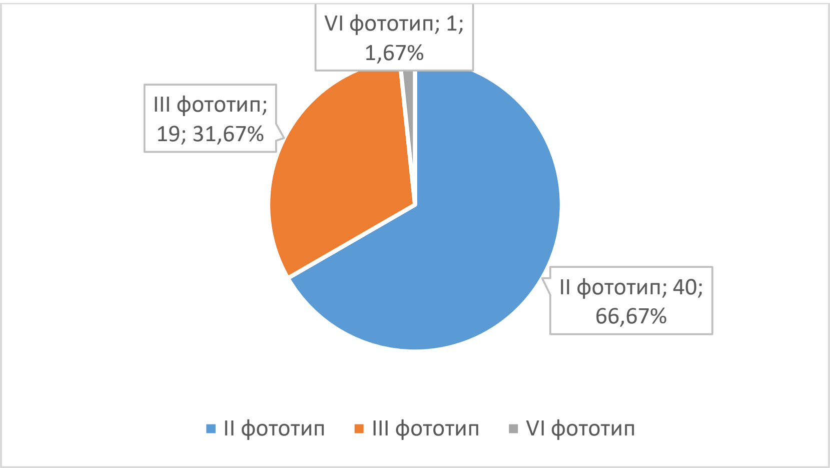


Рисунок 3.5 – Розподіл пацієнтів основної групи за фототипом шкіри.

Пацієнти групи порівняння також представлені особами із світлим кольором шкіри, волосся та підвищеною схильністю до формування помірної або слабкої засмаги (рис.3.6).

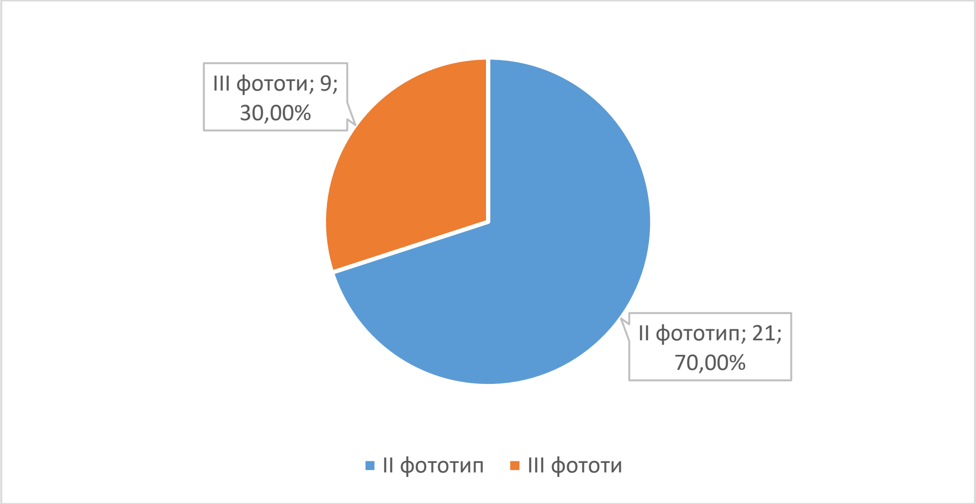


Рисунок 3.6 – Розподіл пацієнтів групи порівняння за фототипом шкіри.

Таким чином, із діаграм видно, що серед пацієнтів із вогнищами СК, переважають особи із ІІ фототипом шкіри. Зі слів хворих, у середньому наявність новоутворень на шкірі у вигляді кератом помічають протягом 5,4 років для 1 групи та 2,9 років – представники 2 групи.

Також акцентовано увагу при зборі анамнезу на такі питання з можливими варіантами відповідей:

1) Чи пов’язана Ваша робота чи хобі з перебуванням на відкритому повітрі? (Так; Ні; Не знаю);
2) Як Ваша шкіра реагує на сонце? (Я завжди обгораю, ніколи не засмагаю; Я завжди обгораю, засмагаю дуже погано; Спочатку я обгораю, потім засмагаю; Рідко згорає, легко засмагає; Я практично ніколи не обгораю, у мене смаглява шкіра);
3) Коли Ви знаходитесь на відкритому повітрі більше 1 години? (Ніколи; Іноді; Завжди)
4) Кількість тижнів у рік, що Ви проводите в умовах сонячної активності (після 18 років)? (0; 2 тижні та менше; Більше, ніж 2 тижні).

Результати аналізу анамнестичних даних у відповідях пацієнтів основної та групи порівняння щодо впливу інсоляції та загальної тривалості перебування на відкритому повітрі продемонстровані на рис. 3.7 та 3.8. Таким чином, у 48,3% осіб (n=29) основної групи робота\хобі повязані із перебуванням на відкритому повітрі, на відміну від 5 представників (16,6%) групи порівняння. Іноді на відкритому повітрі більше 1 години присутній 31 пацієнт першої групи, що складає 51,6% від загальної кількості опитаних у даній вибірці та 13 (43,3%) – другої групи.

В обох вибірках суб'єктивно переважна більшість пацієнтів повідомляють як про погане сприйняття засмаги з попереднім обгорянням шкірних покривів, так і про перебування в умовах сонячної активності в середньому 2 тижні на рік. Варто зазначити, що цей термін перевищують 25 % (n=15) та 36,6% (n=11) пацієнтів основної групи та групи порівняння відповідно.

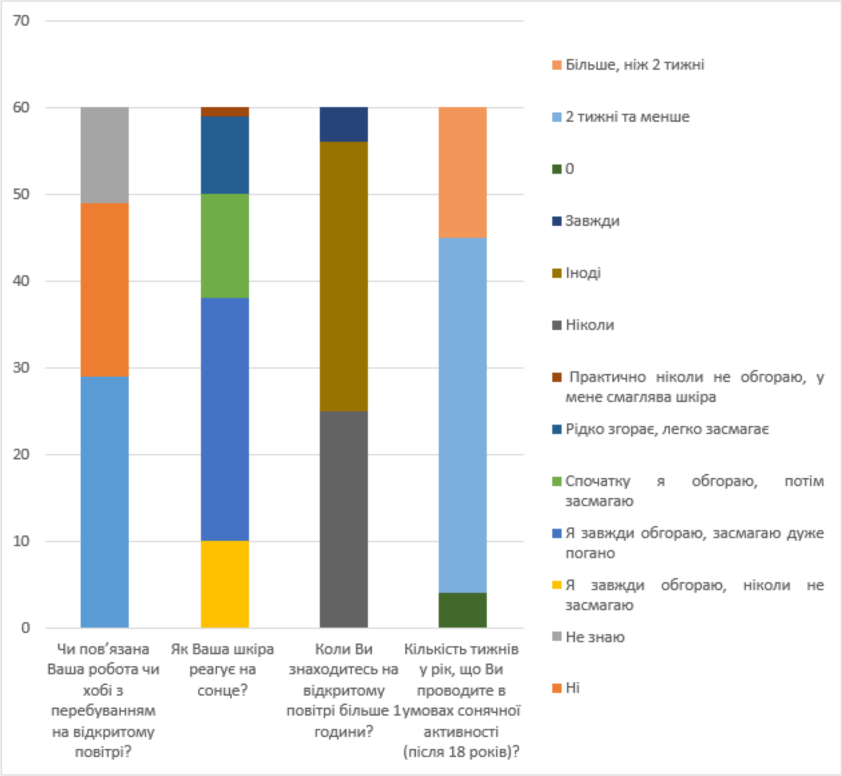


Рисунок 3.7 – Анамнестичні особливості щодо впливу інсоляції серед пацієнтів основної групи.

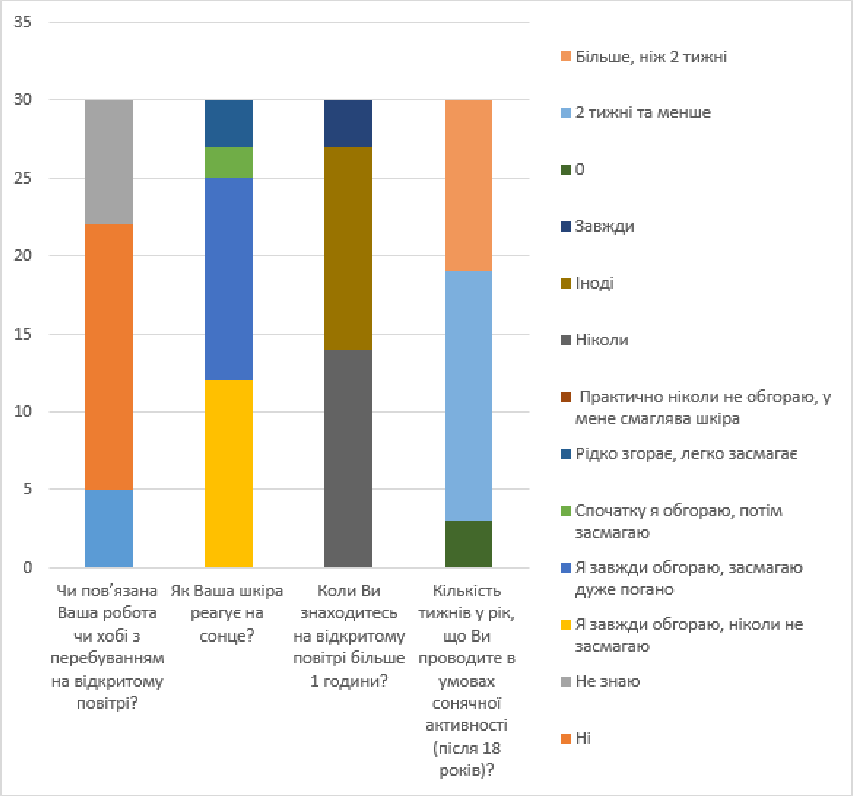


Рисунок 3.8 – Анамнестичні особливості щодо впливу інсоляції серед пацієнтів групи порівняння.

Досліджуючи можливий фактор ризику у виникненні вогнищ СК, простежили зв'язок між кількістю вогнищ та фототипом шкіри за Фіцпатріком. Варто відзначити, що до множинних вогнищ СК було зараховано наявність 20 та більше новоутворень. З метою визначення тісноти зв'язку між цими якісними ознаками, чисельність яких виходить за межі чотирьох показників, можливим є використання коефіцієнтів взаємної спряженості Пірсона і Чупрова за формулою 2.1 (табл.3.1).

Таблиця 3.1 – Розподіл одиничних/множинних вогнищ СК у пацієнтів із різними фототипами основної та групи порівняння

	II фототип		III фототип		VI фототип	
	Одиничні вогнища	Множинні вогнища	Одиничні вогнища	Множинні вогнища	Одиничні вогнища	Множинні вогнища
Основна група (n=60)	7	33	15	4	-	1
Група порівняння (n=30)	3	18	7	2	-	-

У нашому випадку $К_п$ =0,51 та $К_ч$ = 0,50 для основної групи та $К_п$ =0,52 для групи порівняння свідчать про наявність помірної тісноти зв'язку між кількістю вогнищ та фототипом шкіри за Фіцпатріком. Отримані дані не виключають взаємозв'язку між рівнем дисемінації вогнищ ураження та особливостями шкіри до сприйняття засмаги.

Окрім фототипу шкіри, як сукупності вроджених особливостей до сприйняття сонячного опромінення, при зборі анамнезу було враховано і тривалість перебування в умовах сонячної активності – кількість тижнів на рік. Результати розподілу пацієнтів основної групи та групи порівняння за цією ознакою продемонстровані у табл. 3.2.

При аналізі та порівнянні між множинністю вогнищ СК та активним УФО шкірних покривів протягом року, отримали свідчення помірної тісноти звязку в

межах цих якісних ознак – $К_п$ =0,58; $К_ч$ = 0,60 для основної групи та $К_п$ =0,57; $К_ч$ = 0,58 для групи порівняння. Варто зазначити, що отримані дані мають більшу приближеність до 1, що свідчить про вищий показник зв'язку для взаємовідношення множинність вогнищ\тривалість перебування в умовах сонячної активності, ніж множинність вогнищ\фототип шкіри.

Таблиця 3.2 – Розподіл одиничних/множинних вогнищ СК у пацієнтів із різною тривалістю перебування в умовах сонячної активності (після 18 років) основної та групи порівняння

	0 тижнів		2 тижні та менше		Більше, ніж 2 тижні	
	Одиничні вогнища	Множинні вогнища	Одиничні вогнища	Множинні вогнища	Одиничні вогнища	Множинні вогнища
Основна група (n=60)	4	-	34	7	1	14
Група порівняння (n=30)	3	-	12	4	1	10

З метою аналізу зв’язку (асоціації) між використанням/ не використанням пацієнтами сонцезахисних засобів та виникненням одиничних/множинних вогнищ СК використали коефіцієнти асоціації та контингенції (табл.3.3).

Таблиця 3.3 – Розподіл одиничних/множинних вогнищ СК у пацієнтів із різною частотою використання фотозахисту у основній та групі порівняння

	Не використовують		Використовують	
	Одиничні вогнища	Множинні вогнища	Одиничні вогнища	Множинні вогнища
1	2	3	4	5

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
Основна група (n=60)	6	23	24	7
Група порівняння (n=30)	5	6	16	3

У нашому випадку $К_а$ - 0,86 та $К_k$ - 0,57 для основної групи, що є більшим за 0,5 для коефіцієнта асоціації та 0,3 для коефіцієнта контингенції. Аналогічна тенденція відзначена і для групи порівняння - $К_а$ - 0,73 та $К_k$ - 0,41. Це свідчить про наявність істотного, статистично значимого зв'язку та значущості між використанням/не використанням сонцезахисних засобів та численністю вогнищ кератозу для обох досліджуваних груп.

Таким чином, враховуючи отримані дані щодо особливостей фототипу шкіри, локалізації та множинності вогнищ, а також на основі аналізу результатів використання превентивних заходів у вигляді застосування сонцезахисних засобів, можна визначити, що підвищений рівень інсоляції справді є активним тригерним фактором для досліджуваної популяції.

3.2 Розподіл дерматоскопічних патернів серед клінічних варіантів себорейного кератозу

Слід зазначити, що клінічні варіанти СК не мають чітких дерматоскопічних ознак стосовно кожного з них. Для визначення ролі дерматоскопії у встановленні клінічних особливостей СК, було проведено наступний аналіз: розподіл класичних дерматоскопічних патернів серед клінічних проявів СК у пацієнтів основної групи, що представлено на діаграмі (рис.3.9).

8634622307196798

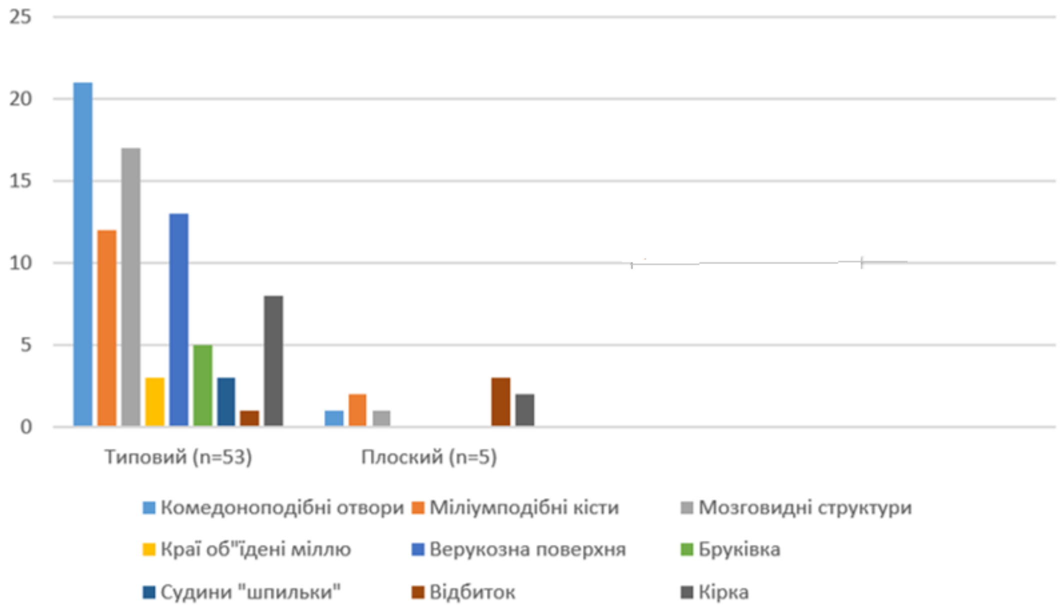


Рисунок 3.9 – Розподіл дерматоскопічних патернів серед клінічних варіантів СК у пацієнтів основної групи.

Як бачимо, у пацієнтів основної групи найбільша варіація дерматоскопічних патернів представлена у типового клінічного варіанту, що може бути пов'язано із більшою вибіркою даного типу СК (88,33%) та відповідає особливостям розповсюдження цього варіанту в популяції в цілому. На другому місці за частотою поширення в досліджуваній вибірці є плоскі себорейні кератоми (8,33%), що варіюють у таких патернах як: краї, немов «об'їдені міллю», комедоноподібні отвори, міліумподібні кісти, мозговидні структури, кірка, відбиток пальців – представлені у порядку зменшення. В однаковій мірі у вибірці репрезентовані (1,67%) штукатурний кератоз та чорний папульозний дерматоз (1,67%).

Таблиця 3.4 – Розподіл дерматоскопічних критеріїв серед клінічних варіантів СК в основній групі

	Типовий (n=53)	Частота %	Плоский (n=5)	Частота
1	2	3	4	5
Комедоноподібні отвори	21	38,9	1	20

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5
Міліумподібні кісти	12	22,22	2	40
Мозговидні структури	17	31,48	1	20
Краї об'їдені міллю	3	5,55	-	-
Верукозна поверхня	13	24,07	-	-
Бруківка	5	9,26	-	-
Судини шпильки	3	5,55	-	-
Відбиток пальця	1	1,85	3	60
Кірка	8	14,81	2	40

Як видно з таблиці 3.4, найбільш розповсюдженим патерном у вогнищах СК, що відповідають типовому клінічному варіанту, є комедоноподібні отвори (38,9%), мозговидні структури (31,48%), верукозна поверхня (24,07%) та міліумподібні кісти (22,22%). Для плоских себорейних кератом найчастіше візуалізується ознака відбитка пальця (60%). При штукатурному кератозі було виявлено такі дерматоскопічні ознаки, як відбиток пальця та кірки, а при чорному папульозному дерматозі – переважали комедоноподібні отвори та мозговидні структури.

Розглянемо, як на рис. 3.10 - 3.15 представлена варіабельність дерматоскопічних компонентів при різних клінічних варіантах СК.

Рисунок 3.10 – Типовий клінічний варіант СК. Дерматоскопічно: міліумподібні кісти (1), комедоноподібні отвори (2).

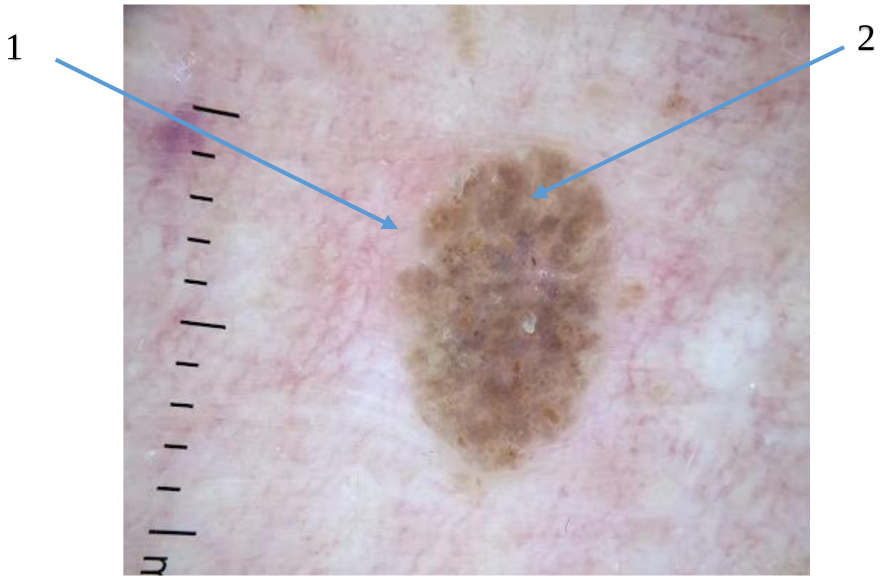


Рисунок 3.11 – Типовий клінічний варіант СК. Дерматоскопічно: краї «об'їдені міллю» (1), церебриформні структури (2).

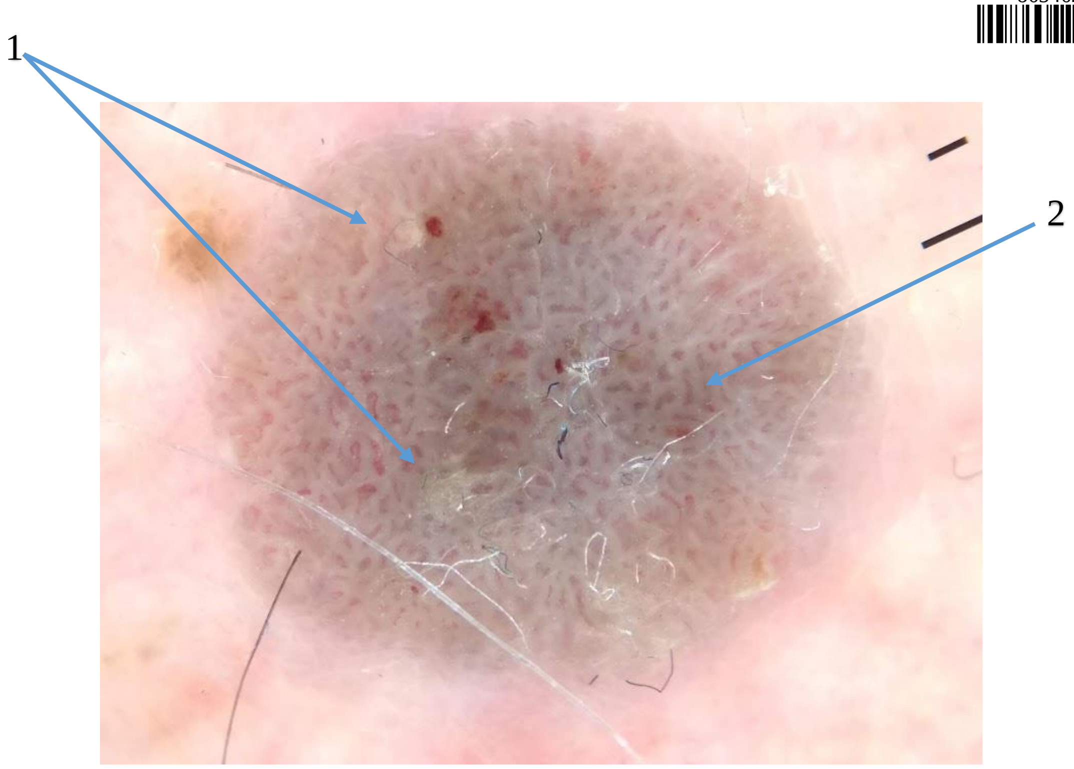


Рисунок 3.12 – Типовий клінічний варіант СК. Дерматоскопічно: одиничні міліумподібні кісти (1), симетричний судинний патерн (2).

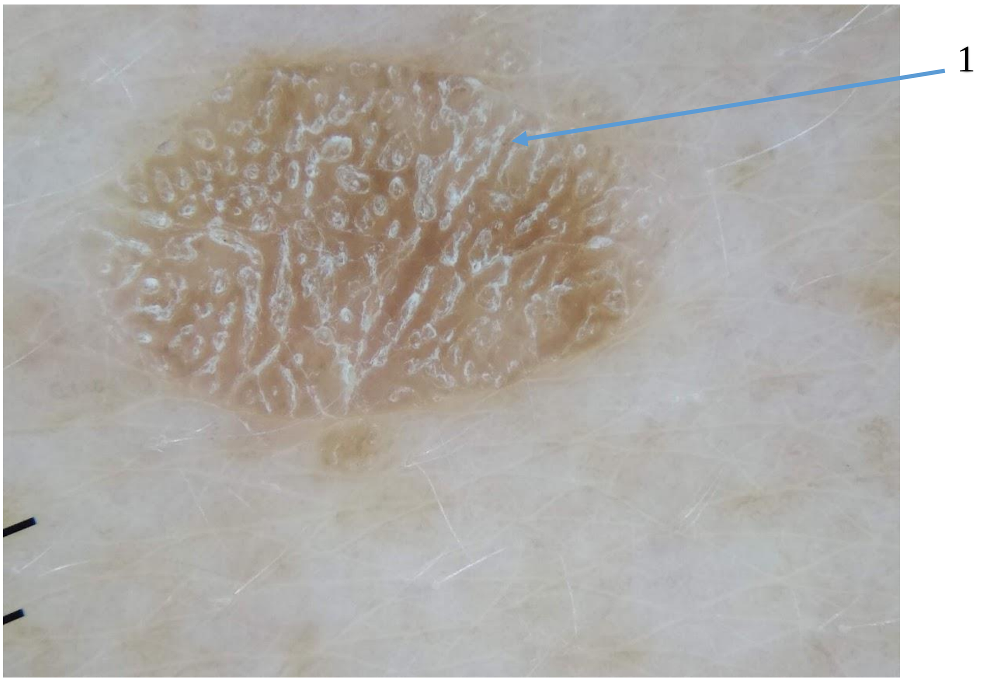


Рисунок 3.13 – Плоский клінічний варіант СК. Дерматоскопічно: патерн «відбитку пальців» (1).

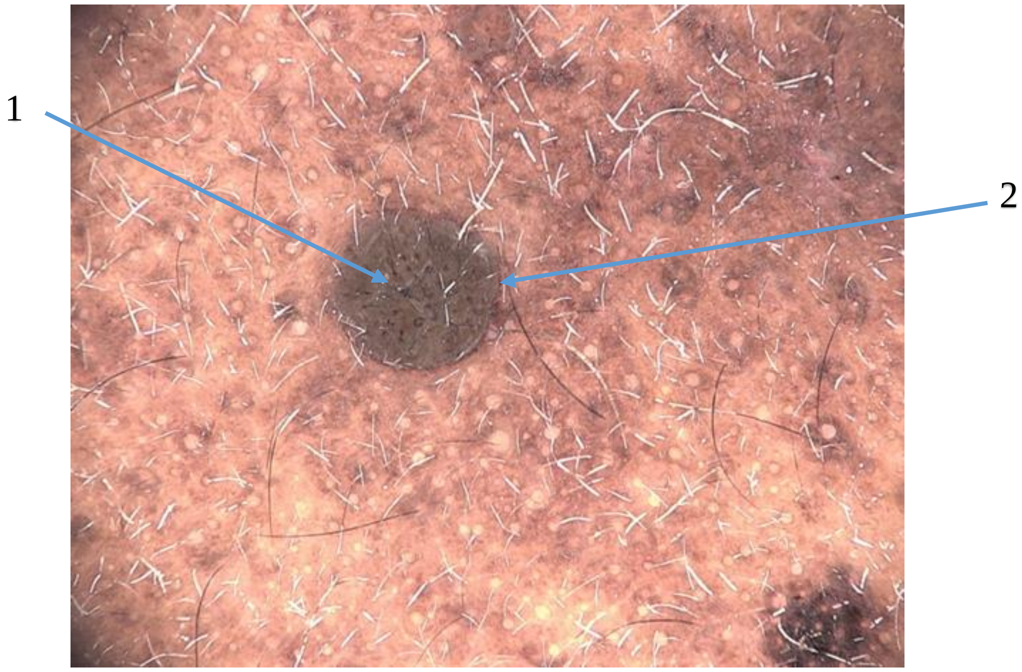


Рисунок 3.14 – Чорний папульозний дерматоз. Дерматоскоіпчно: комедоноподібні отвори (1), чітка демаркація (2).

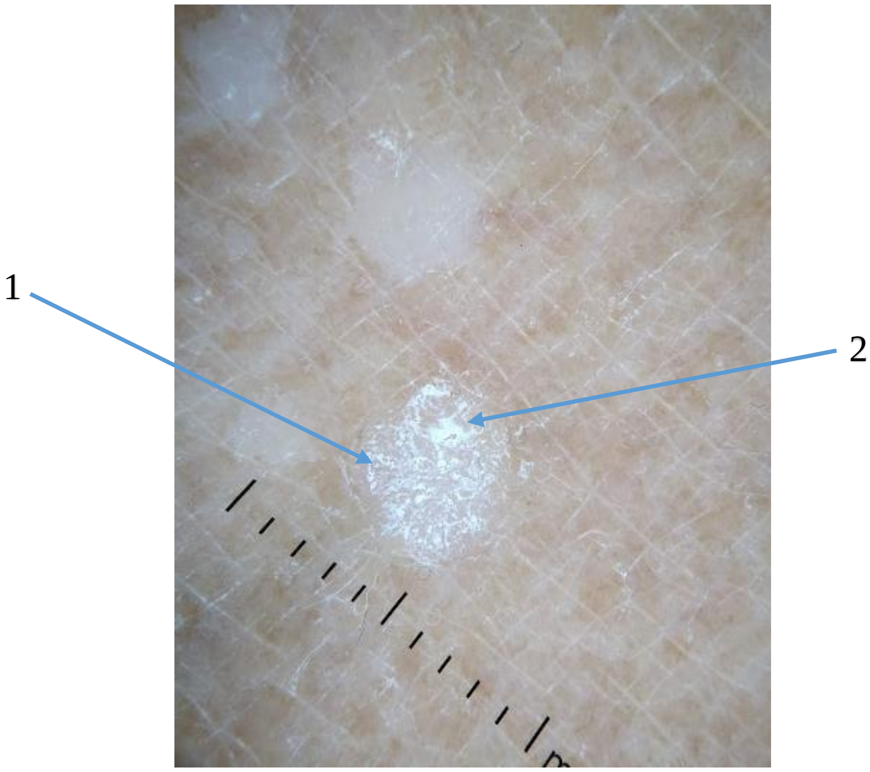


Рисунок 3.15 – Штукатурний кератоз. Дерматоскопічно – мережеподібна структура (1), частково витончені кератотичні наслоювання (2)

При порівнянні розподілу дерматоскопічних патернів серед типового та плоского клінічного варіантів, акцентується увага на статистичну значимість різниці між ними. Так, можемо говорити про відмінність між цими клінічними варіантами у частоті реєстрації таких патернів як міліумподібні кісти (χ^2=7,68; p≤ 0,005), відбиток пальця (χ^2=89,39; p < 0,005), кірка (χ^2=18,81; p< 0,005) (табл.3.5).

Таблиця 3.5 – Порівняння розподілу дерматоскопічних патернів серед клінічних варіантів СК в основній групі

	Типовий (n=53)	ДІ	Плоский (n=5)	ДІ	χ^{2*}	p
Комедоноподібні отвори	21	0.28-0.53	1	0.04-0.62	0,92	0.50
Міліумподібні кісти	12	0.13-0.36	2	0.12-0.77	7,68**	0,005
Мозговидні структури	17	0.21-0.45	1	0.04-0.62	2,55	0,13
Краї об'їдені міллю	3	0.02-0.15	-		-	-
Верукозна поверхня	13	0.15-0.38	-		-	-
Бруківка	5	0.04-0.20	-		-	-
Судини шпильки	3	0.02-0.15	-		-	-
Відбиток пальця	1	0.00-0.10	3	0.23-0.88	89,39**	$6.33\ 10^{-23}$
Кірка	8	0.08-0.27	2	0.12-0.77	18.81**	$6,72\ 10^{-6}$

Примітки:
1. * - χ^2 з поправкою Йейтса
2. ** - У даних випадках враховується значення χ^2 більше табличного та p<0,005.

Як видно з таблиці, такі дерматоскопічні ознаки, як: міліумподібні кісти, відбиток пальця, кірки – достовірно більш часто зустрічаються при типовому клінічному варіанті СК. Таким чином, дерматоскопія є допоміжним діагностичним методом саме у встановленні клінічної форми неоплазії, оскільки є нерівномірність розподілу дерматоскопічних патернів залежно від клінічного варіанту СК.

3.3 Результати ультразвукового сканування в клінічній проекції

Ультразвукове дослідження було проведено 35 пацієнтам лише основної групи, оскільки для розробки терапевтичного алгоритму слід враховувати товщину ураження. Для пацієнтів групи порівняння це не було принциповим, так як видалення проводилось лише під візуальним контролем. Для пацієнтів основної групи визначення товщини новоутворення може бути впливовим фактором стосовно вибору тактики лікування. При оцінці ультразвукових сканограм особлива увага приділялась параметрам товщини новоутворення (рис.3.16, 3.17). Порівняльна візуалізація забезпечувалась додатковим скануванням ділянки здорової шкіри поряд із себорейними кератомами.

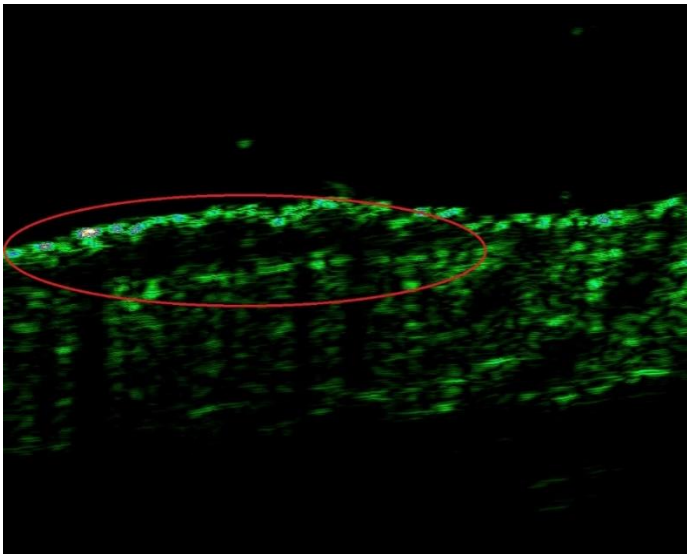


Рисунок 3.16 – УЗ-сканограма плоскої себорейної кератоми – новоутворення в межах епідермісу, явище – «акустичної тіні» у дермі. Товщина новоутворення – 0.494 мм.

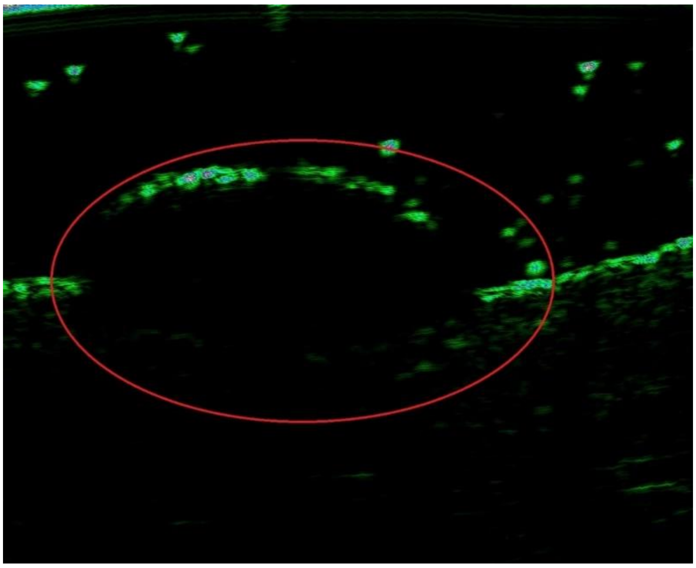


Рисунок 3.17 – УЗ-сканограма типової себорейної кератоми – новоутворення в межах епідермісу, явище – «акустичної тіні» у дермі. Товщина новоутворення – 1,313 мм.

Так, серед 35 пацієнтів, яким було проведено первинне ультразвукове сканування вогнищ СК відзначена клінічна перевага типового варіанту – 89% (n=31), тоді як плоский - спостерігався у 11% (n=4) (рис.3.18).

Рисунок 3.18 – Розподіл клінічних варіантів СК серед пацієнтів, яким було проведено УЗД сканування шкіри.

Такий розподіл серед клінічного різномаїття відповідає загальній тенденції в досліджуваній групі.

Середнє значення товщини кератом, які клінічно відносяться до групи типових складає 0,790 ± 0,304 мм. Для плоского варіанту СК товщина новоутворення представлена 0,673 ± 0,168. При врахуванні статистично достовірної різниці між даними групами, не було отримано даних щодо релевантності відмінностей між ними (p > 0,005) (рис.3.19).

Таким чином, для вибору методу терапії можна враховувати, що товщина ураження шкіри у вогнищах СК у розрізі клінічних варіантів не може бути порівняною.

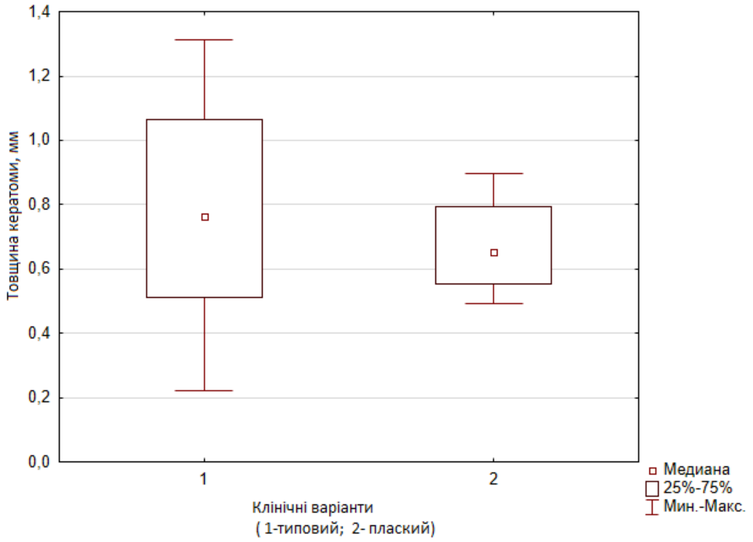


Рисунок 3.19 – Розподіл показників товщини себорейних кератом при типовому та плоскому клінічних варіантах СК.

3.4 Патоморфологія виявлених типів себорейного кератозу

За даними ВООЗ, морфологічні типи СК представлені наступними формами: акантотичний, кератотичний, ретикулярний, клональний, іритантний (подразнений), пігментний та макулярний. У пацієнтів основної групи до призначення терапії було гістологічно підтверджено діагноз з визначенням морфологічних форм, результати представлено на рис. 3.20.

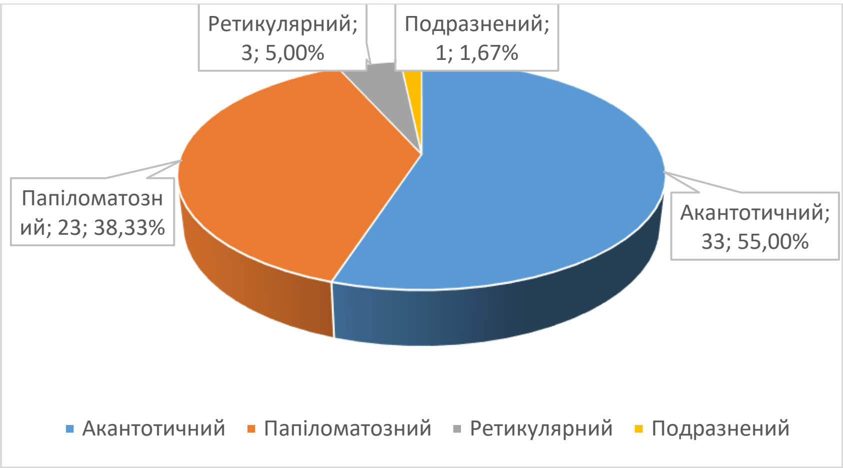


Рисунок 3.20 – Розподіл СК за гістологічними типами у пацієнтів основної групи.

При гістологічному дослідженні вогнищ СК у пацієнтів основної групи акантотичний тип був зафіксований у 33 хворого, що складає трохи більше половини усіх випадків (55%). У 23 (69,7%) пацієнтів з цим типом СК візуалізується рівномірний суцільний акантоз та рогові псевдокісти. Локуси гіперпігментації спостерігались у 8 (24,24%) осіб. Вираженість лімфо-макрофагальної інфільтрації у прилеглій дермі від слабкої (+) у 21 (63,64%) пацієнтів до помірної (++) у 7 (21,21%) обстежених, тоді як відсутність запалення зафіксовано у 4 (12,12%) випадках (рис.3.21).

Рисунок 3.21 –Акантотичний патерн себорейного кератозу (загальний вигляд). Панорамна мікрофотографія. Фарбування - гематоксилін та еозин. Збільшення х50.

Папіломатозний тип, який було встановлено у 23 (38,33%) пацієнтів, представлений обширними полями гіперкератозу, нерівномірного акантозу. У 9 випадках СК відсутні рогові кісти, що складає 39,13% серед загальної кількості вогнищ у досліджуваній групі. У 9 (39,13%) осіб зафіксовані одиничні кісти, тоді як у 4 (17,39%) представників СК – множинні. Вогнища слабкої (+) дифузної лімфо-макрофагальної інфільтрації у прилеглій дермі були наявні у 18 (78,26%) випадках, тоді як у 4 (17,39%) пацієнтів - без явищ запалення (рис.3.22).

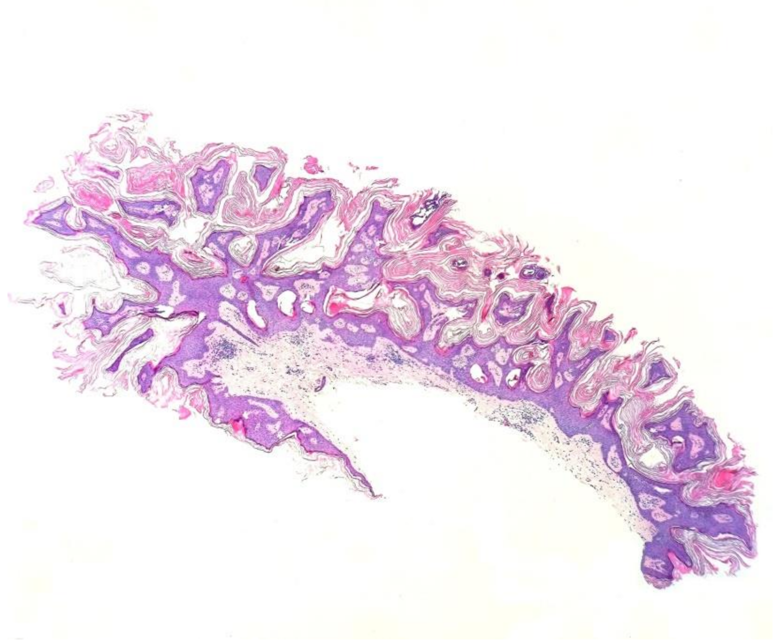


Рисунок 3.22 – Папіломатозний патерн себорейного кератозу (загальний вигляд). Панорамна мікрофотографія. Фарбування гематоксилін та еозин. Збільшення x50.

ШК клінічно не є розповсюдженим і у даному дослідженні представлений лише в 1 випадку. Але патоморфологічні особливості відповідають папіломатозному патерну. Для ШК типовим є наявність обширних ділянок ламінарного гіперкератозу та гіпергранульозу, обмежені папіломатозні зміни епітелію у вигляді «церковних шпилів» без морфологічних ознак дискератозу (рис.3.23).

Рисунок 3.23 – Панорамний знімок ШК при збільшенні х50, фарбування гематоксиліном та еозином.

У досліджуваній когорті пацієнтів гістологічно було виявлено 3 (5%) випадки ретикулярного (аденоїдного) варіанту СК з наявністю депонування меланіну в кератиноцитах та формуванням слабкої (+) дифузної лімфо-макрофагальної запальної інфільтрації в епітеліально-дермальному компоненті (рис.3.24).

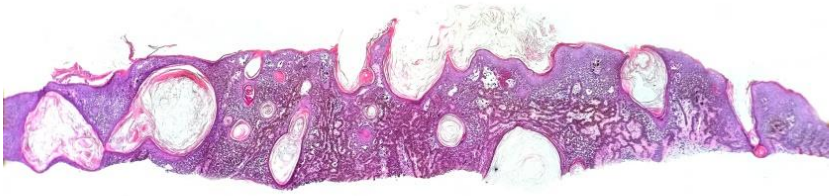


Рисунок 3.24 –Ретикулярний (аденоїдний) патерн себорейного кератозу. Панорамна мікрофотографія. Фарбування гематоксилін та еозин. Збільшення х50.

Подразнений тип кератозу представлений 1 (1,67%) випадком та характеризується формуванням помірної дифузної лейкоцитарно-макрофагальної інфільтрації в поверхневих відділах сосочкового шару дерми (рис.3.25).

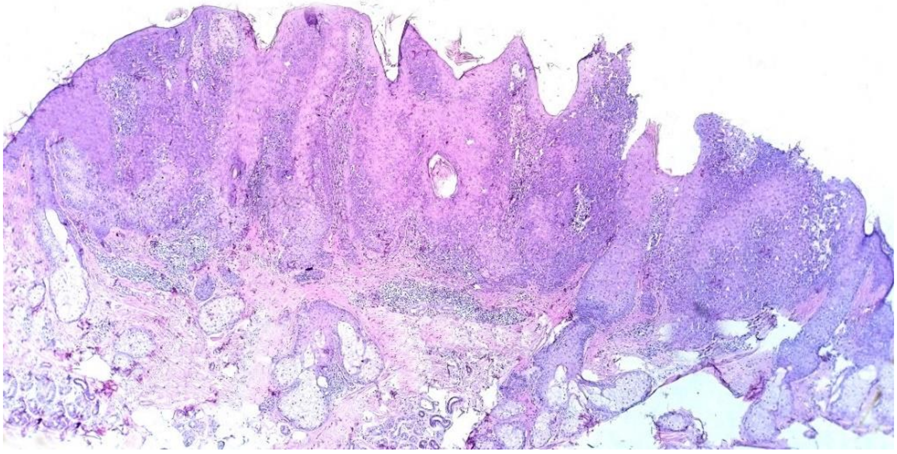


Рисунок 3.25 – Подразнений патерн себорейного кератозу. Панорамна мікрофотографія. Фарбування гематоксилін та еозин. Збільшення х 50.

Таким чином, не всі морфологічні типи СК згідно класифікації ВООЗ, було представлено в дослідженні. Наявні ж мають типовий для кожного з них фенотип.

3.5 Визначення експресії маркерів проліферації (Кі-67) та термінального диференціювання (каспази-14)

Проліферація та порушення кератинізації є відомими складовими формування вогнищ СК, але роль кожного з них до сьогодні не була досліджена. При імуногістохімічному дослідженні проліферативної активності епітеліальних клітин в акантотичному патерні СК було виявлено параметри площі експресії маркеру Кі-67, що склало 0,11 (0,09; 0,12) % та за своєю інтенсивністю відповідало помірній нуклеоплазменній експресії, яка спостерігалася серед окремих груп базальних та парабазальних епітеліоцитів. Останні знаходилися в найбільш активному стані поділу та є складовими в будові даного гістологічного типу.

У більш диференційованих епітеліоцитах проміжних шарів епітелію кількість проліферуючих клітин різко знижувалася, морфологічно спостерігалися лише поодинокі епітеліоцити з позитивною ядерною експресією Ki-67, в осередках формування кератинових кіст та апікальних кератиноцитах була виявлена негативна експресія (рис.3.26).

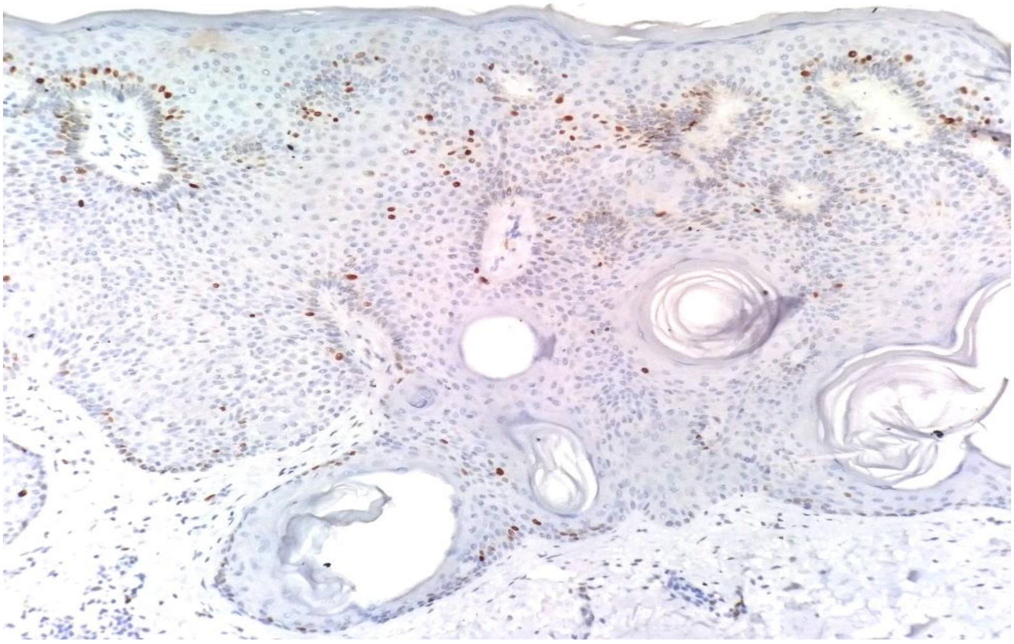


Рисунок 3.26 – Локуси базальних епітеліоцитів з Ki67+ з помірною ядерною експресією. *Mo a-Hu Ki-67 Antigen, clone SP6*.Зб.: х 200.

При аналізі профілю експресії серед пацієнтів з папіломатозним типом СК, площа імунопозитивних Ki-67 клітин складала 0,09 (0,08; 0,11)% , яку виявляли лише в поодиноких базальних епітеліоцитах. За своєю інтенсивністю експресія мала помірний нуклеоплазмений тип, різке зниження інтенсивності індексу поділу спостерігали в проміжних епітеліоцитах, в апікальних кератиноцитах експресія Ki-67 була негативною (рис.3.27).

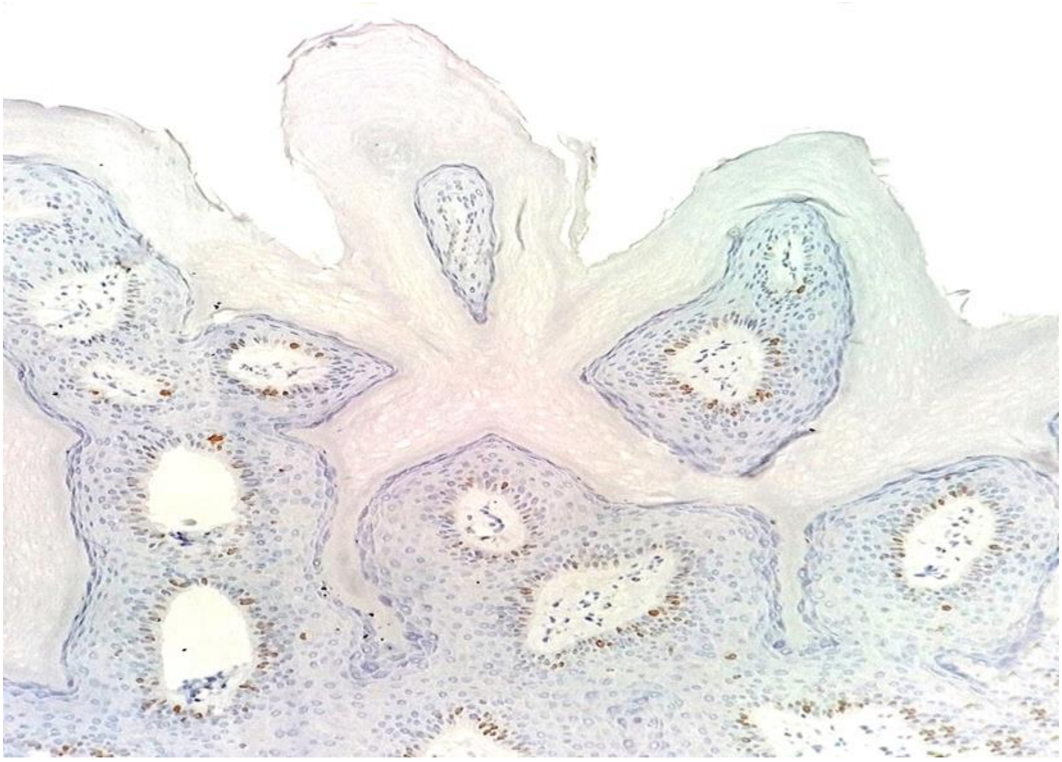


Рисунок 3.27 – Окремі Ki67 позитивні клітини базального шару в папіломатозному типі себорейного кератозу. *Mo a-Hu Ki-67 Antigen, clone SP6.*Зб.: х 200.

Патоморфологічне дослідження проліферативної активності серед клітин ретикулярного типу СК, безпосередньо в поодиноких клітинах патерну склала 0,33 (0,31; 0,35)% та мала інтенсивну нуклеоплазмену експресію (рис.3.28), що у порівнянні зі збереженими пластами покривного епітелію значно відрізняється у активності експресії.

Зони збереженого покривного епітелію без порушення стратифікаційних властивостей демонстрували інтенсивну експресію маркеру Ki-67 в базальних та парабазальних епітеліоцитах з поступовим зменшенням кількості позитивних клітин по мірі їх диференціювання в проміжному та апікальному шарі, що морфологічно підтверджувалося при аналізі контрольної групи.

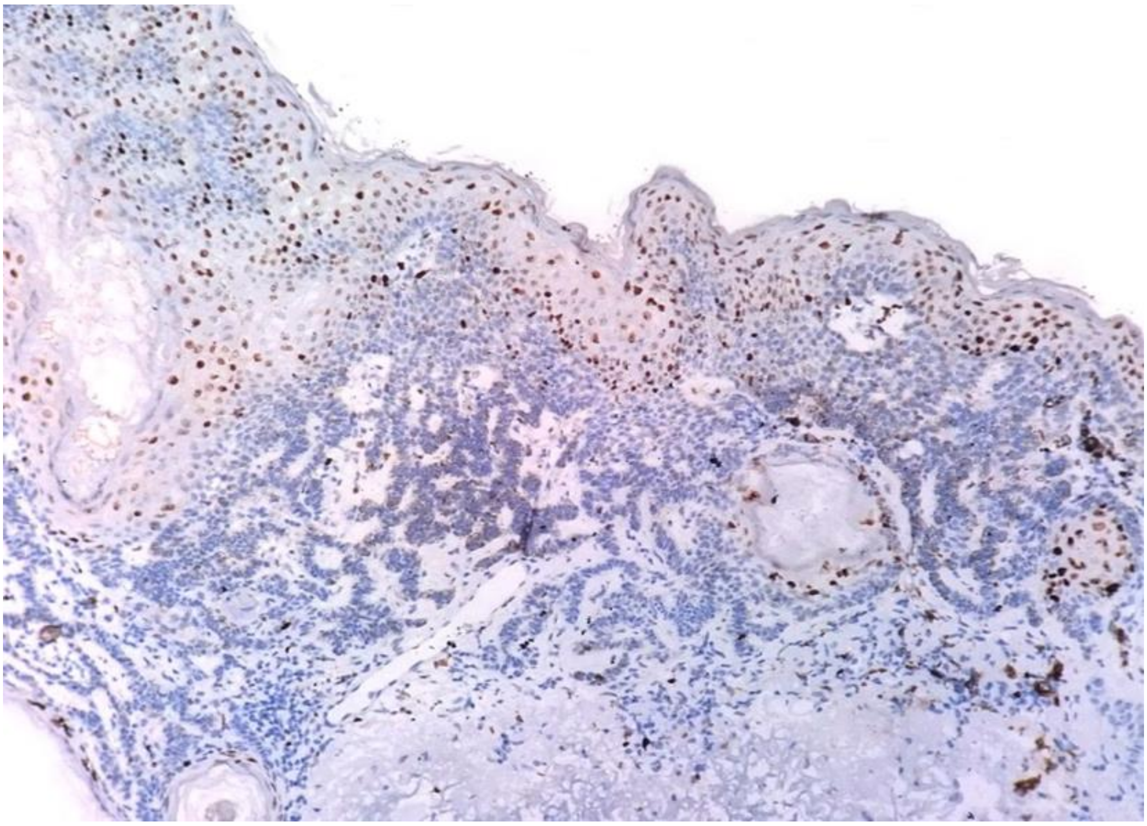


Рисунок 3.28 – Поодинокі Кі67+ клітини в ретикулярному патерні себорейного кератозу. *Mo a-Hu Ki-67 Antigen, clone SP6.*Зб.: х 200.

Найбільш інтенсивна проліферативна активність клітин була виявлена в іритантному (подразненому) типі СК (рис.3.29). При статистичній обробці отриманих даних кількість позитивних клітин склала 0,36 (0,33; 0,40)%. Окремі групи базальних клітин по всій площі мали виражену ядерну інтенсивність експресії нуклеоплазменого типу.

У місцях збереженої стратифікації покривного епітелію серед епітеліоцитів проміжного та апікального шарів площа клітин з проліферативною активністю знижувалася та мала фокальний характер. При дослідженні зон формування акантотичних тяжів та в локусах лейкоцитарно-макрофагальної запальної інфільтрації, мала місце позитивна експресія Кі-67 в поодиноких лімфоцитах та макрофагах.

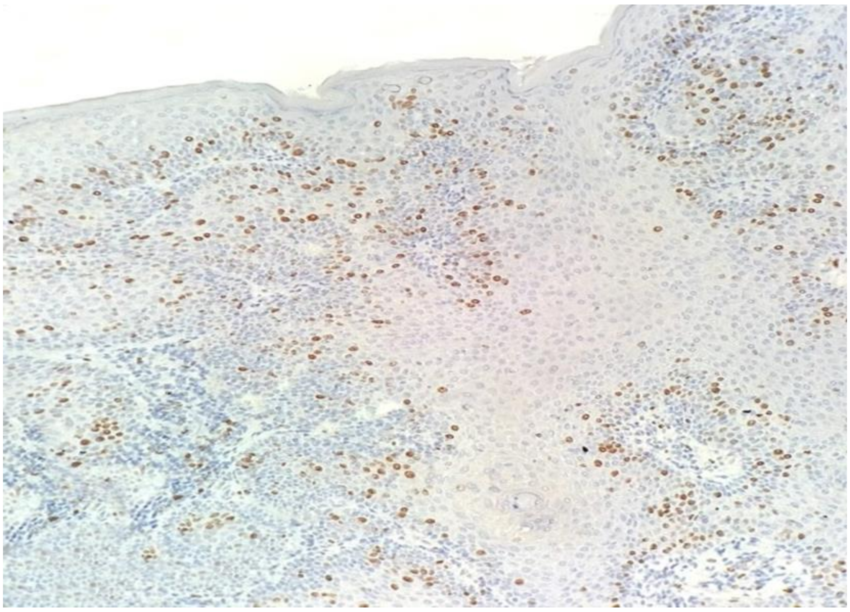


Рисунок 3.29 – Окремі групи Кі67+ клітини базального шару епітелію в подразненому патерні себорейного кератозу. *Mo a-Hu Ki-67 Antigen, clone SP6.*Зб.: х 200.

У вогнищах ШК відзначена наявність окремих Кі-67 позитивних ядер базальних епітеліоцитів (рис.3.30).

Рисунок 3.30 – Окремі Кі67 позитивні ядра базальних епітеліоцитів в штукатурному (папіломатозному) типі себорейного кератозу. Mo a-Hu Ki-67 Antigen, clone SP6.Зб.: х 200.

Площа експресії Кі-67 в групі умовного контролю складала 0,21(0,18; 0,24)%, за своєю інтенсивністю експресія мала нуклеоплазмений варіант та лінійно прослідковувалася в більшій частині клітин базального та парабазального шарів епітелію.В зонах пілосебацеального комплексу позитивну експресію спостерігали у поодиноких міоепітеліальних клітинах навколо сальних залоз та у поодиноких клітинах мантії волосяних фолікулів (рис.3.31).

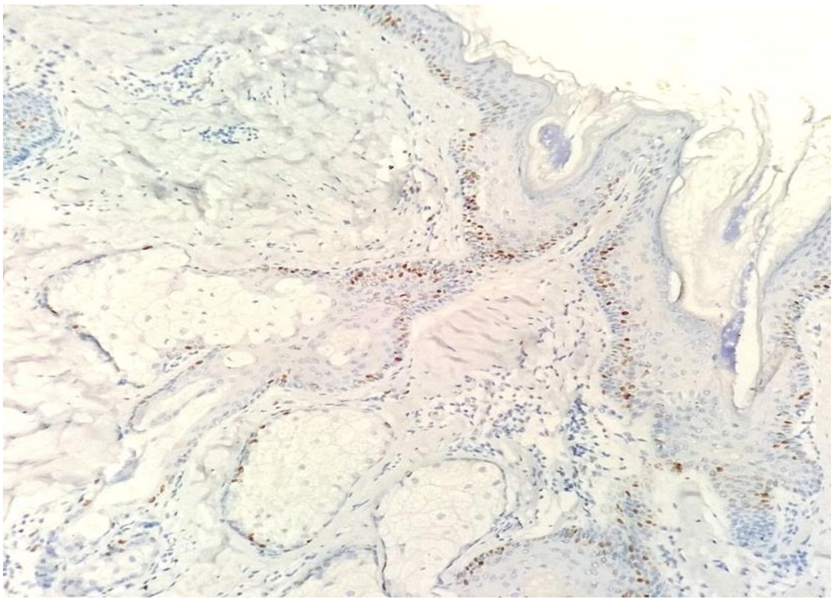


Рисунок 3.31 – Позитивні Кі-67 клітини базального шару епітелію та поодинокі міоепітеліальні клітини навколо сальних залоз. *Mo a-Hu Ki-67 Antigen, clone SP6.*Зб.: х 200.

Імуногістохімічне дослідження диференціювання кератиноцитів в різних патернах СК показало, що при акантотичному типі загальна площа позитивних клітин складала 35,05 (32,82; 36,82)%, найбільш інтенсивну цитоплазматичну експресію каспази-14 спостерігали навколо сформованих кератинових кіст (рис.3.32) та в апікальних епітеліальних клітинах шипуватого шару, які знаходяться на етапі завершення диференціювання. Починаючи з базального шару та по мірі диференціювання епітеліоцитів, експресія каспази - 14 мала мембранний тип та була помірною за своєю інтенсивністю.

При морфологічному досліджені сосочкового шару дерми, локальна слабка цитоплазматична експресія каспази - 14 спостерігалася лише в поодиноких

ендотеліоцитах капілярів, колагенові та еластичні волокна мали негативну експресію.

Рисунок 3.32 – Інтенсивна експресія каспази-14 навколо кератинових кіст в акантотичному типі себорейного кератозу. *Rb a-Hu Caspase 14*. Зб.: х 200.

Обробка статистичних даних площі експресії каспази-14 в папіломатозному типі СК склала 41,47(39,68; 42,64)%, мала місце інтенсивна цитоплазматична експресія серед диференційованих епітеліоцитів, які входили до складу папілярних структур, при цьому спостерігалася слабка мембранна експресія в базальних епітеліоцитах та негативна експресія у сформованій фібро-васкулярній стромі (рис.3.33).

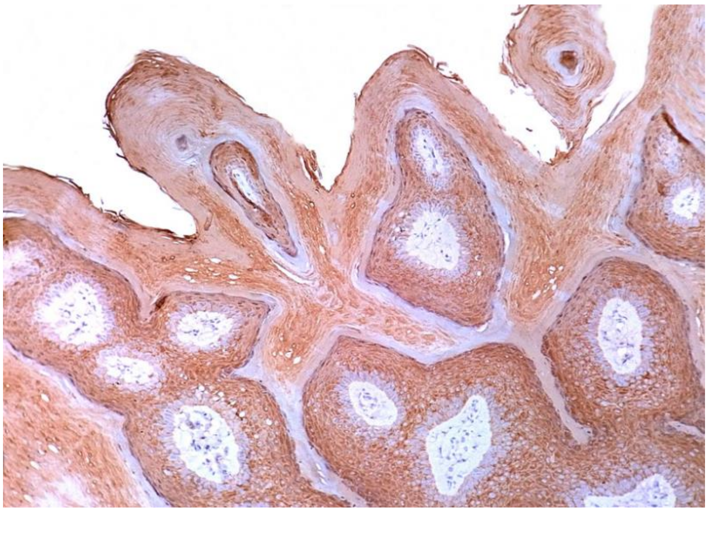


Рисунок 3.33 – Інтенсивна експресія серед диференційованих епітеліоцитів та негативна строма в папіломатозному типі себорейного кератозу *Rb a-Hu Caspase 14*. Зб.: х 200.

Площа імунопозитивних клітин в ретикулярному типі СК склала 39,79 (36,28;41,61)%, мала помірний тип цитоплазматичної експресії (рис.3.34), при цьому у фрагментах збереженого покривного епітелію інтенсифікація експресії спостерігалась лише в диференційованих шипуватих епітеліоцитах апікальних шарів епітелію та в зонах найбільш вираженого кератозу.

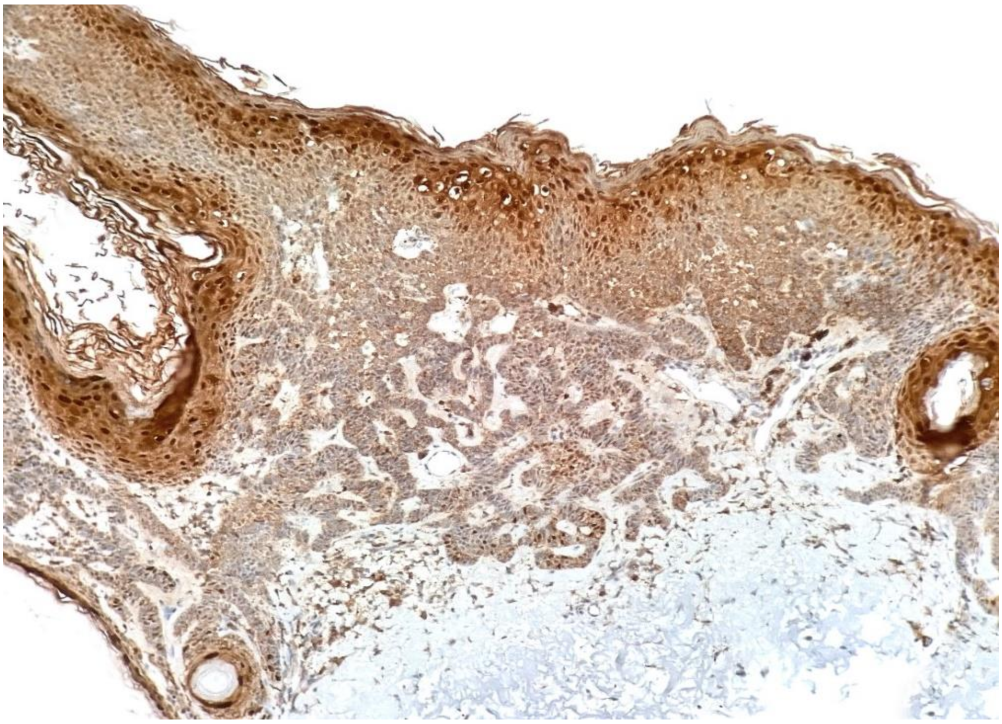


Рисунок 3.34 – Помірна експресія каспази - 14 в ретикулярному патерні себорейного кератозу. *Rb a-Hu Caspase 14*. Зб.: х 200.

Статистична обробка даних показала, що площа імунопозитивних клітин при дослідженні подразненого типу СК склала 25,92 (21,22;27,95)%. Мала місце локальна помірна експресія каспази - 14, яка найбільш була виразна в зонах формування акантотичних тяжів та серед клітин шипуватого шару (рис.3.35).

Серед клітин базального та парабазального шару мала місце локальна, слабка цитоплазматична експресія, помірна мембранна експресія. Серед колагенових та еластичних волокон та в локусах лімфо-макрофагального запалення – була негативна експресія.

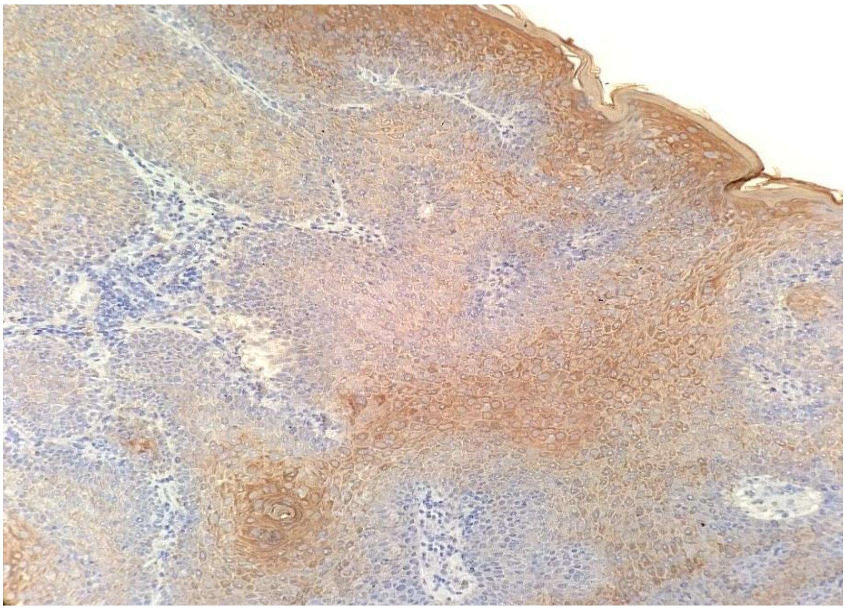


Рисунок 3.35 – Локальна помірна експресія каспази - 14 в сформованому акантотичному тяжі при подразненому патерні себорейного кератозу. *Rb a-Hu Caspase 14*. Зб.: х 200.

При аналізі ШК визначена помірна цитоплазматична експресія каспази-14 серед епітеліоцитів шипуватого шару та негативна експресія серед базальних епітеліоцитів (рис.3.36).

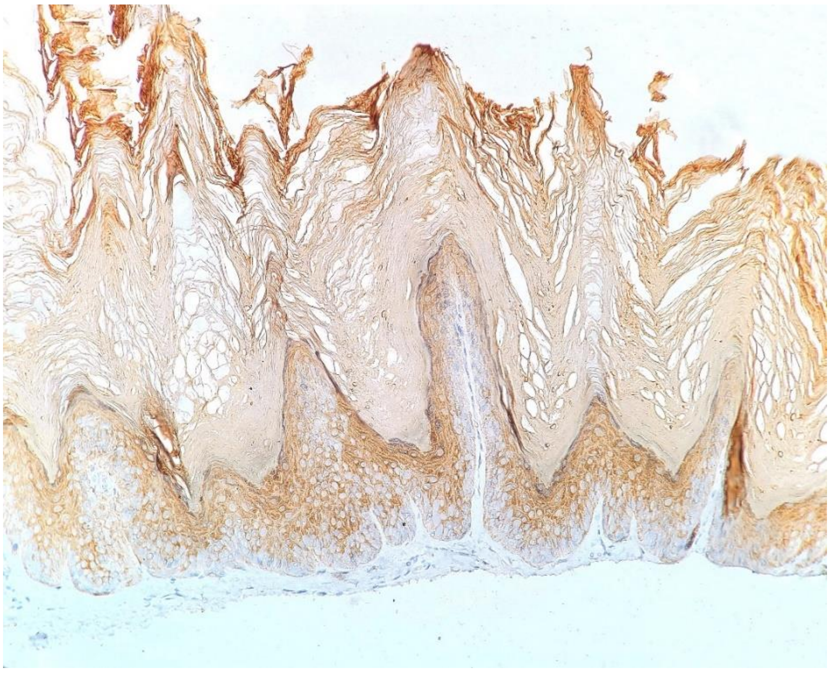


Рисунок 3.36 Експресія маркера каспаза-14 у штукатурному варіанті СК. Mo a-Hu Caspase 14 Antigen, clone SP6.Зб.: х 200.

При порівняні експресії каспази - 14 в групі умовного контролю, позитивна експресія мала цитоплазматичний варіант по всій площі епітелію та серед пілосебацеальних комплексів, переважно серед себоцитів сальних залоз (рис.3.37), площа імунопозитивних клітин становила 6,21(5,51; 7,24)%.

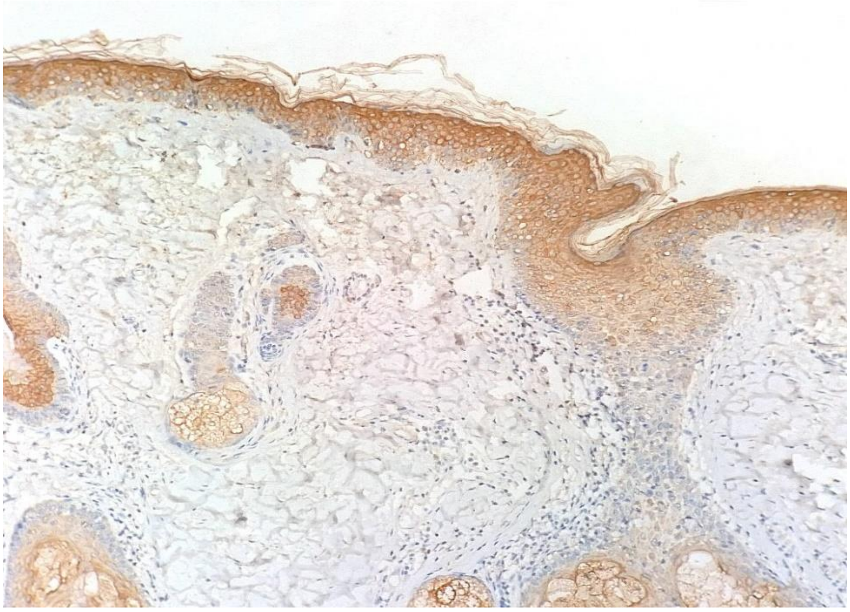


Рисунок 3.37 – Імунопозитивна цитоплазматична експресія серед клітин шипуватого шару епітелію та серед себоцитів сальних залоз. *Rb a-Hu Caspase 14.* Зб.: х 200.

Резюме.

Даний розділ репрезентує особливості анамнестично-дерматоскопічних характеристик пацієнтів із СК, а також визначення ультразвукових товщин новоутворень.

Клінічна варіабельність кератозу у цьому дослідженні представлена кількісною перевагою типових та плоских варіантів. Окрім зазначених, було верифіковано також чорний папульозний дерматоз та штукатурний кератоз. Останні варіанти не є широко розповсюдженими в нашому регіоні та мають демографічні та національні обмеження, які варто враховувати практикуючим лікарям.

У той же час припущення щодо можливого впливу інсоляції на виникнення СК підтверджуються тим, що більшість новоутворень зафіксовано саме на

відкритих до опромінення ділянках тіла, таких як голова, шия, кінцівки. Також, відповідно до цілей та задач даної роботи, було оцінено анамнестичні дані пацієнтів стосовно впливу тривалого перебування на сонці та можливого проживання за кордоном у тропічних або субтропічних широтах.

Виявлено, що більшість хворих 1-ї та 2-ї груп мали опіки шкіри після тривалого перебування на відкритому сонці, тоді як лише 1 пацієнтка проживала у країні з підвищеною інсоляцією протягом 0,5 років. Важливим вродженим фактором толерантності до сонячного опромінення є фототип шкіри. Превалюючим фототипом для пацієнтів основної групи виявився II (66,7%), тоді як III ((31,7%) та IV (1,7%) слідують за ним.

Використання сонцезахисних засобів є ефективним превентивним засобом щодо виникнення онкопатології шкіри. Якісна оцінка використання цих засобів у досліджуваних вибірках представлена наступним чином: 29 (48,4%) пацієнтів 1 групи ніколи не використовували сонцезахисні засоби, інколи їх застосовували – 19 (31,6%) осіб , завжди -12 (20%), у 2 групі 5 (16,7%) пацієнтів ніколи не користувались будь-якими засобами захисту проти УФО, інколи - 15 (50%) осіб, завжди – 10 (33,3%).

Встановлено особливості розвитку множинних уражень в залежності від фототипу шкіри. Так, виявлено наявність помірної тісноти зв'язку ($К_п$ =0,51, $К_ч$ =0,50 для основної групи та $К_п$ =0,52 для групи порівняння) між кількісними розподілом СК та вродженою чутливістю шкіри до сонячного опромінення. Враховуючи тісноту звязку, між множинністю вогнищ ураження та тривалістю перебування в умовах сонячної активності протягом року ($К_п$ =0,58; $К_ч$ = 0,60 для основної групи та $К_п$ =0,57; $К_ч$ = 0,58 для групи порівняння), можна визначити, що дана ознака є більш показовою, ніж фототип шкіри. Теза стосовно співвідношення частоти використання сонцезахисних засобів та множинністю вогнищ також знайшла своє обґрунтування саме у наявності істотного зв'язку ($К_а$ = 0,87, $К_к$ = 0,56 у першій групі та $К_а$ = 0,73, $К_к$ = 0,41 у другій). Враховуючи вищезазначені характеристики пацієнтів основної групи та групи порівняння, щодо наявності опіків після перебування під впливом сонця, присутності вродженої схильності до підвищеної чутливості шкіри,

тривалості перебування в умовах сонячної активності протягом року, а також збільшення частки пацієнтів, які не використовують сонцезахисні засоби, можна говорити, що у досліджуваних групах УФО могло бути провокуючим у виникненні доброякісних новоутворень. Таким чином, превентивні заходи стосовно активного впливу сонця є ефективним та важливим профілактичним чинником виникнення неоплазій шкіри.

При визначенні особливостей дерматоскопічних патернів серед клінічних варіантів СК акцентовано увагу на достовірну різницю в частоті спостереження таких патернів як міліумподібні кісти (χ^2=7,68; p$\leq$ 0,005), відбиток пальця (χ^2=89,39; p < 0,005), кірка (χ^2=18,81; p< 0,005); з'ясувалося, що в більшій мірі вони притаманні типовому клінічному варіанту СК.

Вимір товщини кератозу може бути прогностичним чинником при виборі терапевтичного алгоритму. При порівнянні цих показників у найбільш розповсюджених плоского і типового клінічних варіантів СК не встановлено достовірної різниці.

Морфологічна варіабельність СК у даному дослідженні представлена акантотичними, папіломатозними, ретикулярним і подразненими типами. Переважна більшість новоутворень репрезентована саме акантотичними і папіломатозними типами. Морфологічна демонстрація акантозу, рогових кіст, полів гіперкератозу свідчить про порушення ланки диференціювання кератиноцитів. Таким чином, визначення особливостей проліферативного потенціалу та процесів термінального диференціювання є складовими розуміння перебігу дерматозу та можуть мати прогностичне значення щодо відповіді на застосування, наприклад, топічних ретиноїдів як регуляторів цих процесів. При дослідженні експресії маркерів Кі-67 та каспази-14 при різних морфотипах СК. Низький рівень експресії Кі-67 відзначено для акантотичного (0,11 (0,09; 0,12)%) і папіломатозного (0,09 (0,08;0,11)%) типів у порівнянні із групою контролю (0,21 (0,18; 0,24) %), що також може бути асоційовано із відсутністю ризику малігнізації СК.

Отже дерматоскопічні критерії, товщина новоутворень та їх відношення до морфотипу можуть бути важливим аргументом при виборі тактики ведення пацієнтів із СК.

Результати даного розділу опубліковано в наукових працях [160-163].

РОЗДІЛ 4
КЛІНІКО-ДЕРМАТОСКОПІЧНІ ТА ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ І ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ПАРАЛЕЛІ ПРОЯВІВ СЕБОРЕЙНОГО КЕРАТОЗУ

4.1 Оцінка розподілу дерматоскопічних, ультразвукових патернів при різних гістологічних типах

Згідно клінічної, морфологічної класифікації, даних дерматоскопії та УЗД – практикуючий лікар може отримати будь-які результати. Для єднання цих результатів в алгоритм вибору тактики терапії, розглянемо деякі паралелі.

Згідно попередніх досліджень, неможливо провести співвідношення між клінічними варіантами та патоморфологічними змінами, типовими для кожного вогнища СК. Таким чином, варто проаналізувати можливості зв’язку дерматоскопічних особливостей та різних гістологічних типів кератозу.

Розподіл дерматоскопічних патернів серед гістологічних типів кератозу у пацієнтів основної групи представлений наочно на діаграмі (рис.4.1).

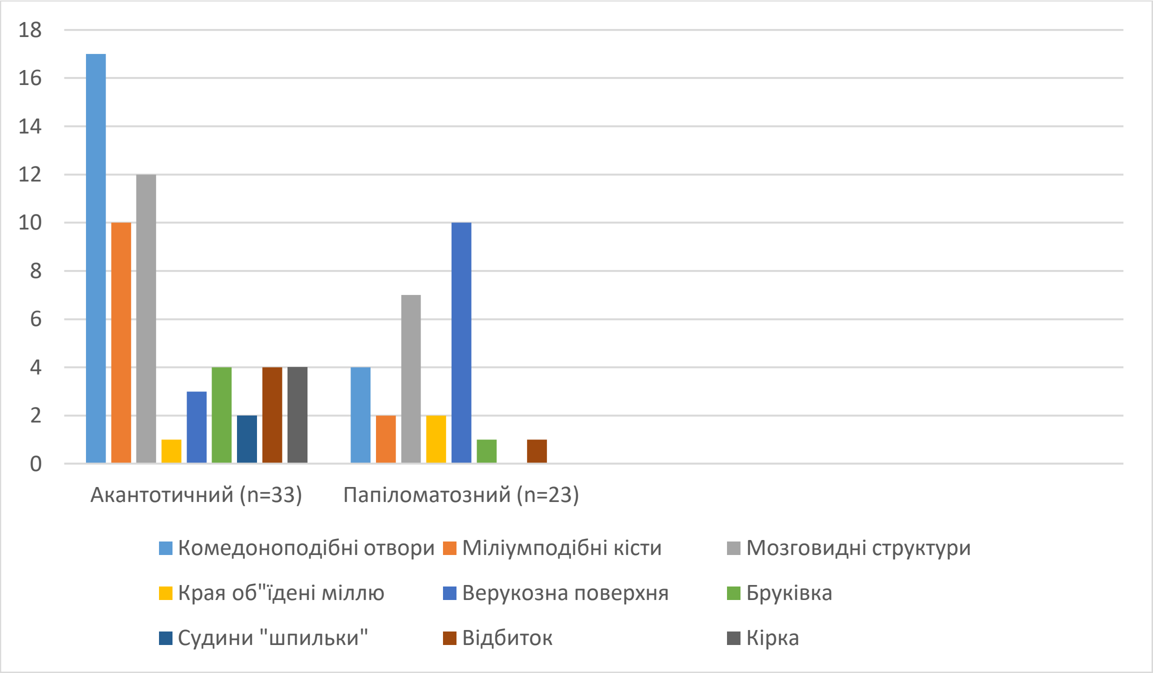


Рисунок 4.1 – Розподіл дерматоскопічних патернів серед гістологічних типів СК в основній групі.

На підставі гістологічних особливостей домінантним типом у досліджуваній вибірці є акантотичний 33 особи (55%), що превалює і в варіабельності дерматоскопічних ознак, класичних для вогнищ СК. Папіломатозний тип кератозу за загальною кількістю спостереження слідує за акантотичним та становить 38,3% (n=23) від загальної вибірки. При дослідженні було виявлено також вогнища ретикулярного (5%) та подразненого (1,7%) типів, що не складають більшість і скоріш є особливістю вибірки. Це вказує також на наявність у вогнищах СК морфологічної варіабельності, що доповнює дані до частоти виявлення цих типів у загальній популяції. Враховуючи, що штукатурний кератоз має специфічні клінічні ознаки та не є поширеним варіантом, морфологічно це вогнище відповідає папіломатозному патерну.

При співвідношенні отриманого гістологічного результату та попереднього аналізу дерматоскопічного зображення вогнищ СК, бачимо, що превалюючим патерном для акантотичного типу є комедоноподібні отвори (51,51%), мозговидні структури (36,36%) та міліумподібні кісти (30,30%). Тоді як для вибірки папіломатозного кератозу отримали перевагу у реєстрації верукозних змін на поверхні СК (43,48%), мозговидних структур (30,43%) та кірки (26,09%). При оцінці дерматоскопічних ознак трьох представників кератом ретикулярного типу, визначено, що в однаковій мірі (66,67%) розподілені комедоноподібні отвори, мозговидні структури та кірки. У подразненому СК діагностована перевага судинного компоненту (табл.4.1).

Таблиця 4.1 – Розподіл частоти дерматоскопічних патернів серед гістологічних типів СК

	Акантотичний (n=33)	Частота %	Папіломатозний (n=23)	Частота
1	2	3	4	5
Комедоноподібні отвори	17	51,51	4	17,29
Міліумподібні кісти	10	30,30	2	8,7

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5
Мозговидні структури	12	36,36	7	30,43
Краї об'їдені міллю	1	3,03	2	8,7
Верукозна поверхня	3	9,09	10	43,48
Бруківка	4	12,12	1	4,35
Судини шпильки	2	6,06		
Відбиток пальця	4	12,12	1	4,35
Кірка	4	12,12	6	26,09

У порівнянні статистичної достовірності розподілу дерматоскопічних патернів між акантотичним та папіломатозним типами СК, було визначено достовірність різниці між наступними визначеними критеріями – комедоноподібні отвори (χ^2=29,59 p<0,005), міліумподібні кісти (χ^2=44,75; p<0,005), мозговидні структури (χ^2=30,11; p< 0,005), краї об'їдені міллю (χ^2=217,47; p< 0,005), верукозна поверхня (χ^2=41,09; p< 0,005), бруківка (χ^2=122,98; p< 0,005) та наявність кірки (χ^2=54,95; p< 0,005). Не було проведено оцінку за дерматоскопічними критеріями, такими як судини «шпильки» та відбиток пальця, враховуючи відсутність їх репрезентації у досліджуваних кератомах папіломатозного типу (табл.4.2).

Таблиця 4.2 – Порівняння розподілу дерматоскопічних патернів серед гістологічних типів СК.

	Аканто-тичний (n=33)	ДІ	Папіло-матозний (n=23)	ДІ	χ^{2*}	p
1	2	3	4	5	6	7
Комедоноподібні отвори	17	0.35-0.67	4	0.07- 0.37	29,59	$6{,}60\ 10^{-8}$

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7
Міліумподібні кісти	10	0.17-0.47	2	0.02- 0.27	44,751	1,61 10^{-11}
Мозговидні структури	12	0.22-0.53	7	0.16- 0.51	30,11	4,08 10^{-8}
Краї об'їдені міллю	1	0.01-0.15	2	0.02- 0.27	217,47	1,84 10^{-51}
Верукозна поверхня	3	0.03-0.24	10	0.26-0.63	41,09	1,17 10^{-10}
Бруківка	4	0.05-0.27	1	0.01-0.21	122,98	1,1 10^{-29}
Судини «шпильки»	2	0.02-0.20	-	-	-	-
Відбиток пальця	4	0.05-0.27	1	0.01-0.21	122,98	1,1 10^{-29}
Кірка	4	0.05-0.27	6	0.13-0.46	54,95	6,56 10^{-14}

Примітка. * - χ^2 з поправкою Йейтса, окрім критерію «мозговидні структури».

У всіх випадках враховується значення χ^2 більше табличного та p<0,005.

Окрім того, було проаналізовано, чи реагує УЗД шкіри на різні гістологічні типи СК. Серед вибірки пацієнтів, яким було проведено ультразвукове сканування, виявлено наступні особливості патоморфологічного розподілу, які наочно висвітлені на діаграмі (рис.4.2). Трохи більше половини випадків (54%, n=19) представлено акантотичним типом. Папіломатозний (n=13), ретикулярний (n=2) та подразнений (n=1) типи верифіковано у 37%, 6%, 3% пацієнтів відповідно.

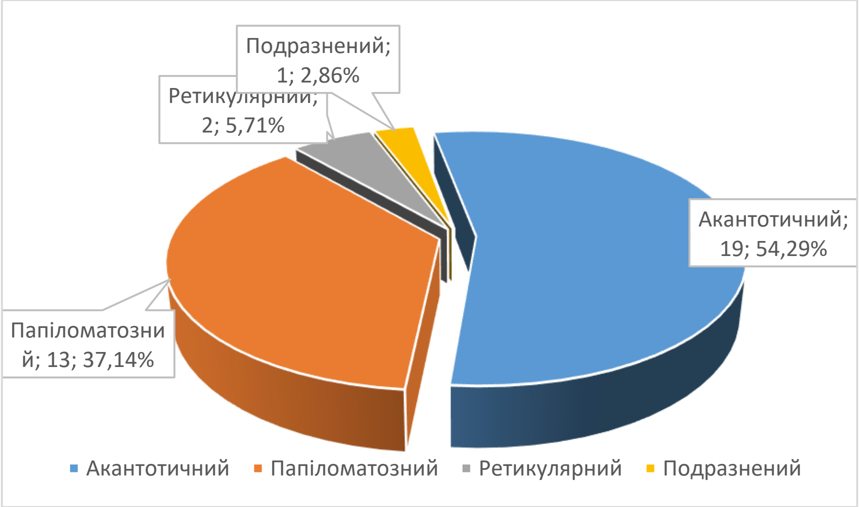


Рисунок 4.2 – Розподіл гістологічних типів СК серед пацієнтів, яким було проведено УЗД сканування шкіри.

Варто відзначити, що спостерігаються особливості співвідношення патоморфологічного варіанту СК та його товщини на ультразвукових сканограмах. Середня товщина кератоми представленої папіломатозним варіантом склала 0,986 ± 0,176 мм. Для акантотичного типу ця величина у середньому склала 0,686 ± 0,272 мм, а для ретикулярного та подразненого 0,479± 0,044 мм та 0,444 мм відповідно (рис.4.3.). Враховуючи співвідношення між показниками УЗД та морфотипами, можна прийти до висновку, що явища акантозу, гіперкератозу та наявність рогових кіст у межах гістологічного дослідження супроводжуються потовщенням новоутворень більше 0,7 мм за даними ультразвукового сканування.

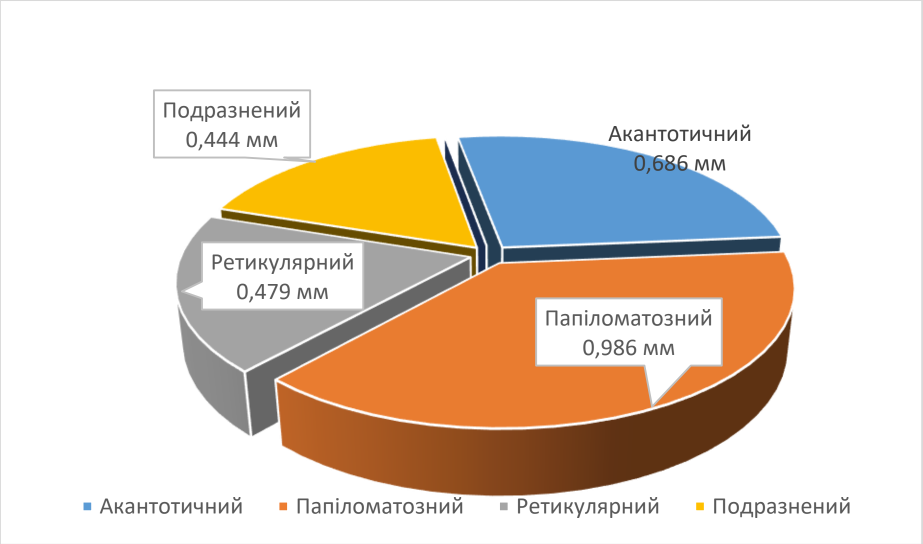
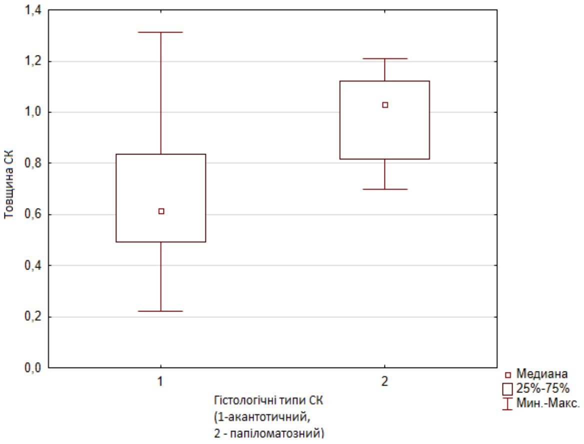


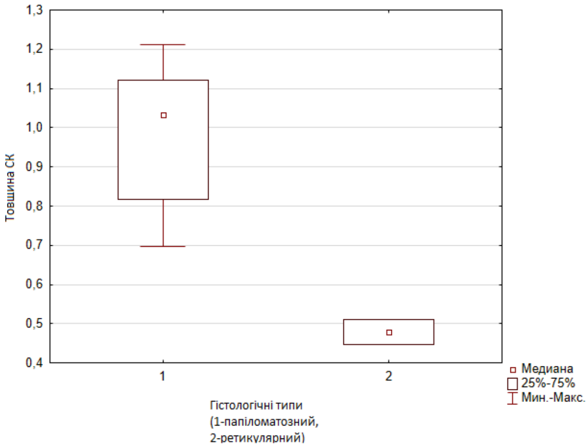
Рисунок 4.3 – Показники середньої товщини новоутворень різних гістологічних типів СК.

Враховуючи цей показник у різних гістологічних типів СК, можливо визначити, що представники папіломатозного морфотипу є товщими за акантотичні, ретикулярні та подразнений вогнища СК у 1,4 ; 2,05 та 2,2 рази відповідно.

При порівнянні товщини СК між групами папіломатозного/ акантотичного типів та папіломатозного/ретикулярного типів відзначається статистично достовірно різниця (p<0,05) (рис.4.4).



А)



Б)

Рисунок 4.4 – Порівняння товщини СК між групами акантотичного\папіломатозного (а) та папіломатозного\ретикулрного (б) гістологічних типів.

Встановлене спостереження є свідченням значущості УЗД при СК, оскільки присутня паралель між деякими гістологічними типами (акантотичний, папіломатозний) та товщиною неоплазії. Таким чином, УЗ-діагностика наближає лікаря до передбачення гістологічного типу себорейних кератом і, відповідно, до розуміння структури новоутворення, що сприятиме коректному вибору тактики терапії.

4.2 Аналіз процесів проліферації та диференціації в залежності від клінічних варіантів

Діаграма розсіювання взаємозв’язку між рівнем маркера термінального

диференціювання та виразністю експресії маркеру проліферації Кі-67 є статистично достовірною тільки для представників акантотичного та папіломатозного типів. Оскільки подразнений, ретикулярний та штукатурний типи кератозу нечисленні, це виключає їх із статистично достовірної вибірки.

Візуальна та статистична дефініція регресійної моделі та діаграми розсіювання взаємозв'язку між рівнем каспази-14 та виразністю експресії Кі-67 у групі пацієнтів із акантотичним і папіломатозним типами СК продемонстровані на рис.4.5 та 4.6.

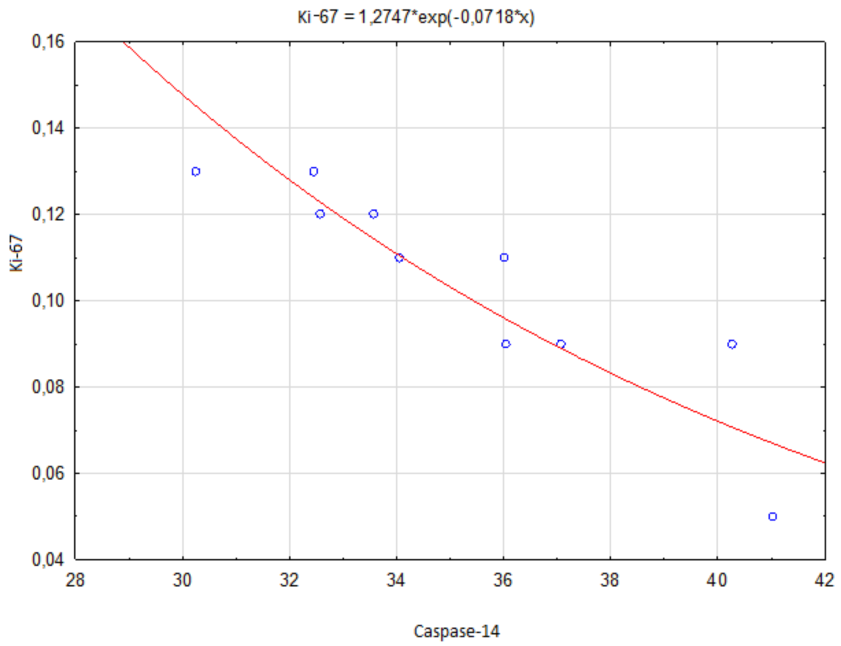


Рисунок 4.5 – Діаграма розсіювання взаємозв'язку між рівнем каспази-14 та виразністю експресії проліферації Кі-67 у групі акантотичного СК.

Згідно процедури регресійного аналізу показано, що взаємозв'язок між рівнем каспази-14 та виразністю експресії проліферативного маркера Кі-67 у хворих із акантотичним типом найбільш адекватно характеризували модель регресії експоненціального типу, при R= –0,81, R^2=0,65, нормований R^2=0,61; F=14,81, t= –3,87, SE=0,015, p=0,0048.

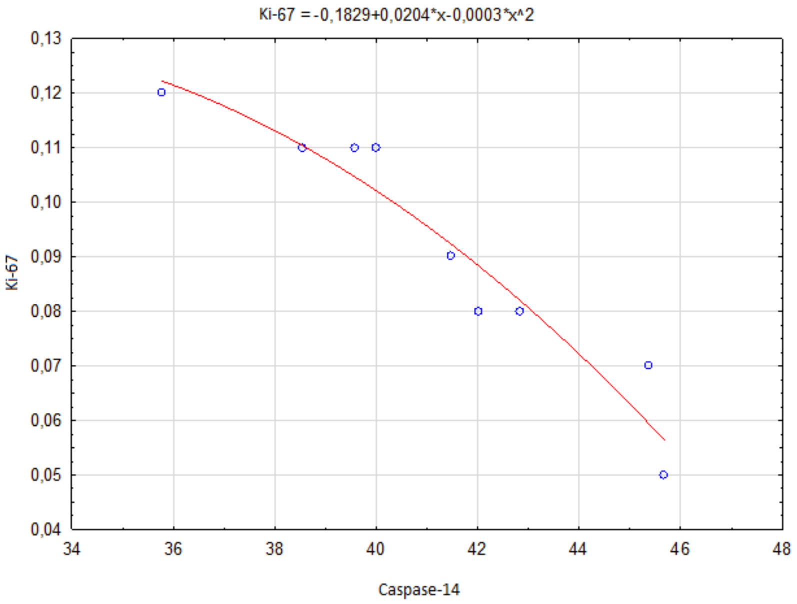


Рисунок 4.6 – Діаграма розсіювання взаємозв’язку між рівнем каспази-14 та виразністю експресії проліферації Кі-67 у групі папіломатозного типу СК.

Результати процедури регресійного аналізу свідчать, що взаємозв’язок між рівнем каспази-14 та виразністю експресії проліферативного маркера Кі-67 у хворих із папіломатозним типом найбільш адекватно характеризували модель регресії поліноміального (ступеневого), а саме квадратичного типу при R= – 0,87, R^2=0,76, нормований R^2=0,67; F=19,21, t= –4,65, SE=0,013, p=0,0031.Діаграма розсіювання для групи практично здорових осіб наведена на рис. 4.7.

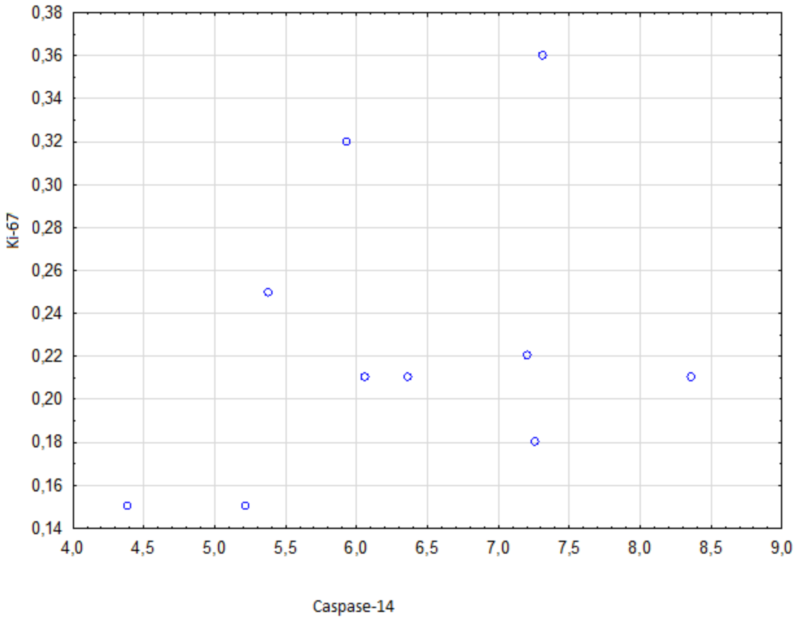


Рисунок 4.7 – Діаграма розсіювання взаємозв’язку між рівнем каспази-14 та виразністю експресії проліферації Кі-67 у групі практично здорових осіб.

Отримані в ході регресійного аналізу дані свідчать про відсутній взаємозв’язок між рівнем каспази-14 та виразністю експресії за імуногістохімічною оцінкою показника Ki-67 у хворих контрольної групи (R=0,30, R^2=0,095, нормований R^2= 0,018; F=0,838, t=0,92, SE=0,069, p=0,387).

У даному дослідженні, рівень експресії маркеру Ki-67 у осіб із акантотичним та папіломатозним типами СК значно нижче у порівнянні із зразками здорової шкіри, що свідчить про низький проліферативний потенціал новоутворень. Так, при порівнянні експресії даного маркеру для акантотичного та папіломатозного типів СК визначено статистично достовірну різницю ($p<0,005$).

У даному дослідженні відзначається достатнє підвищення рівня експресії каспази-14 у пацієнтів із вогнищами СК. Таким чином, при порівнянні рівня експресії маркеру термінального диференціювання між групами акантотичних і папіломатозних типів СК та здоровою шкірою, відзначається статистично достовірна різниця ($p<0,005$).

Визначення особливостей взаємозв’язку процесів проліферації та термінального диференціювання для новоутворень шкіри має значний прогностичний потенціал. Адже варто враховувати динаміку змін новоутворення, ризик злоякісної трансформації, що впливає на подальший вибір патогенетично-морфологічного обґрунтування тактики лікування.

Порівняльна характеристика асоціації ступеня експресії прогностичного імуногістохімічного маркера проліферації ядерного антигену Ki-67 в залежності від виразності активності процесів термінального диференціювання при акантотичному та папіломатозному типах СК свідчить про статистично значну зворотну спряженість цих патогенетично обумовлених процесів саме у хворих, на відміну від показників практично здорових осіб.

Виходячи із отриманих даних, можна дійти висновку, що існує зворотній зв'язок між диференціацією та проліферацією кератиноцитів. Так, активація термінального диференціювання із зростанням рівня експресії каспази-14, гальмує проліферацію у базальних шарах епідермісу, що супроводжується зниженням рівня

Кі-67. Результати даного дослідження вказують на патогенетичні ланки щодо пояснення морфо-функціональних змін у пацієнтів із СК.

4.3 Клініко-дерматоскопічно-морфологічні паралелі характеристик себорейного кератозу

Далі, було проаналізовано клініко-гістологічне відношення варіантів та форм кератозу.

Виявлено, що візуально типовий клінічний варіант представлений широкою варіабельністю гістологічних типів. Так, акантотичний патерн зафіксований у 28 пацієнтів, що становить більшість у даній клінічній вибірці (52,83%). Таке домінування присутнє і серед загальної кількості даного морфотипу – 84,85% усіх акантотичних представників клінічно оцінюються як типовий варіант. Варто зазначити, що клінічний варіант – ЧПД, при патоморфологічному репрезентується як акантотичний тип.

Наступним за частотою розподілення серед типових вогнищ є папіломатозні СК - 41,51 %. 22 представники папіломатозного типу, що були зафіксовані у загальній вибірці клінічно ідентифікуються як типовий варіант. Важливо, що клінічний ШК має також папіломатозний морфотип.

Ретикулярний морфологічний патерн серед представників типового варіанту зафіксований у 2 випадках (3,77%). Аналізуючи, розподіл цього гістологічного типу серед загальної кількості СК, визначена їх більшість серед типового варіанту (66,67%). У абсолютній меншості залишається подразнений гістологічний тип СК. Лише 1 випадок серед загальної кількості кератом, але клінічно – представник типового варіанту(1,89%) (рис.4.8).

Плоский клінічний варіант СК також має морфологічну більшість у вигляді акантотичного типу – 4 представники та переважає серед цієї групи пацієнтів (80%). Відповідно до загальної кількості, ретикулярних СК серед усієї вибірки, то маємо репрезентацію у 12,12% випадків. У 1 пацієнта із плоским клінічним варіантом верифіковано ретикулярний морфотип СК (20%). Відповідно до загальної кількості їх у групі дослідження, лише 1 себорейна кератома (33,33%)

цього типу має місце у гістологічному розподілі СК серед плоских вогнищ (рис.4.9).

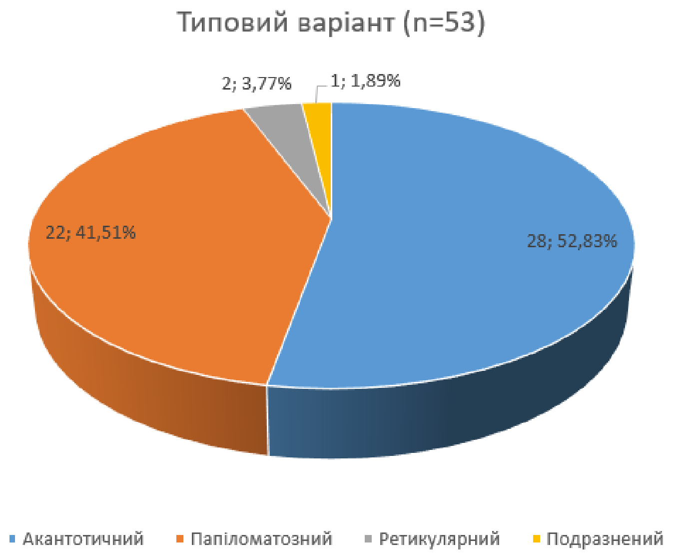


Рисунок 4.8 – Розподіл гістологічних типів серед типового клінічного варіанту СК.

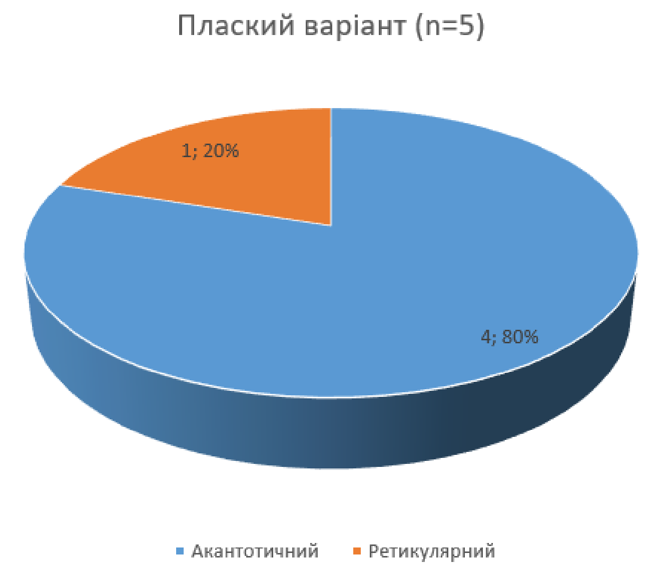


Рисунок 4.9 – Розподіл гістологічних типів серед плоского клінічного варіанту СК.

З метою визначення тісноти зв’язку між розподіленням клінічних варіантів та гістологічних типів визначено коефіцієнт взаємної спряженості (табл.4.3).

Таблиця 4.3. Розподіл гістологічних типів серед клінічних варіантів СК

	Типовий	Плоский	ЧПД	ШК	Всього
Акантотичний	28	4	1	0	33
Папіломатозний	22	0	0	1	23
Ретикулярний	2	1	0	0	3
Подразнений	1	0	0	0	1
Разом	53	5	1	1	

При урахуванні значень, наведених у таблиці, $К_п$ відповідає 0,32 та $К_ч$ – 0,20. Це свідчить про наявність не показової тісноти зв'язку між розподіленням гістологічних варіантів серед клінічних форм. Це підтвердження, маємо і на практиці, адже типовий клінічний варіант має гістологічну варіабельність із акантотичного, папіломатозного, ретикулярного та подразненого типів. ЧПД за своїм морфотипом має найбільш розповсюджені акантотичні патерни, а ШК - папіломатозні. Таким чином, не можливо акцентувати увагу на формуванні клініко-гістологічних паралелей у межах СК. Адже клінічна картина може відповідати декільком морфологічним патернам, що свідчить про складність у формуванні класифікаційних критеріїв.

Проведена також оцінка розподілу дерматоскопічних ознак у кератомах із порушеннями на рівні термінального диференціювання та клітинної проліферації, визначеної маркерами Кі-67 та каспаза-14 (табл.4.4).

Таблиця 4.4. Розподіл дерматоскопічних критеріїв серед вогнищ СК із порушеннями проліферації та диференціювання

Дерматоскопічні ознаки	Кількість	
	n	абс,%
1	2	3
Комедоноподібні отвори	21	23,33%

Продовження таблиці 4.4

1	2	3
Міліумподібні кісти	12	13,33%
Мозговидні структури	19	21,11%
Краї об'їдені міллю	3	3,33%
Верукозна поверхня	13	14,44%
Бруківка	5	5,55%
Судини «шпильки»	2	2,22%
Відбиток пальця	5	5,55%
Кірка	10	11,11%

Майже третина дерматоскопічних патернів серед групи СК із порушеними проліферативною активністю та диференціюванням клітинного пулу, представлені комедоноподібними отворами (23,33%). Значною варіабельністю також характеризуються такі ознаки як мозговидні структури (21,11%), верукозна поверхня (14,44%), міліумподібні кісти (13,33%) та кірка (11,11%). У меншій мірі фіксуються при дерматоскопічному дослідженні – відбиток пальця та бруківка (5,55%), краї об'їдені міллю (3,33%), судини «шпильки» (2,22%).

Таким чином, можна стверджувати, що кератоми з порушенням процесів проліферації та зроговіння є більш типовими для акантотичного та папіломатозного морфологічного типів СК, дерматоскопічні аспекти яких у більшості представлені комедоноподібними отворами, мозговидними структурами, верукозною поверхнею, міліумподібними кістами та кірками.

Резюме.

Особливості розподілу дерматоскопічних ознак серед акантотичного та папіломатозного типів мають наступний вигляд – комедоноподібні отвори (χ^2=29,59 p<0,005), міліумподібні кісти (χ^2=44,75; p<0,005), мозговидні структури (χ^2=30,11; p< 0,005), краї об'їдені міллю (χ^2=217,47; p< 0,005), верукозна поверхня (χ^2=41,09; p< 0,005), бруківка (χ^2=122,98; p< 0,005) та наявність кірки (χ^2=54,95; p<

0,005). Отримані дані, можуть бути клінічними передумовами до вибору індивідуальної тактики лікування СК із розумінням ефективності топічних засобів.

Аналіз товщини новоутворень за допомогою УЗД може виступати предиктором гістологічного дослідження із визначенням морфотипу СК.

Клінічна верукозність поверхні СК та особливості їх морфотипів співвідносяться із порушеннями кератинизації, що відповідає збільшенню рівня експресії маркеру термінального диференціювання. Таке підвищення рівня експресії каспази-14 на фоні пригнічення проліферації клітинного пулу базального та супрабазального шарів є більш виразною для акантотичних (35,05 (32,82; 36,82)%) і папіломатозних (41,47(39,68; 42,64)%) себорейних кератом. Отримані дані свідчать про можливість нового напряму лікування СК із використанням засобів модифікаторів цих процесів. Саме вогнища СК із зміненим проліферативними потенціалом та процесами диференіювання дерматоскопічно демонструють комедоноподібні отвори, мозговидні струкрутури, верукозну поверхню, міліумподібні кісти та кірки.

Варто зазначити, що клініко-гістологічна кореляція варіантів і типів СК не є релевантною та відповідає досить низькій тісноті звязку між цими ознаками ($К_п$ = 0,32 та $К_ч$ = 0,20). Таким чином кожен клінічний варіант може бути представлений варіабельними морфологічними патернами.

Результати даного розділу опубліковано в наукових працях [161, 163, 164].

РОЗДІЛ 5
ОБГРУНТУВАННЯ ТАКТИКИ ТА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ТЕРАПІЇ СЕБОРЕЙНИХ КЕРАТОМ

5.1 Визначення показань для застосування топічних ретиноїдів та саліцилової кислоти

Усім пацієнтам основної групи (n=60) було запропоновано використання топічних засобів для лікування СК. Враховуючи клініко-морфологічні особливості кератом у вигляді наявності гіперкератозу, що супроводжувалося змінами у проліферативному циклі та термінальному диференціюванні при морфологічному дослідженні, було запропоновано унікальну комбіновану схему лікування пацієнтів із СК. Використовуючи послідовно місцеві лікарські форми, можна вплинути на можливі патогенетичні ланки розвитку СК. Таким чином, при гіперкератотичних наслоюваннях було використано 5% саліцилову мазь. Для нормалізації проліферативного потенціалу та термінального диференціювання було застосовано топічний ретиноїд. Завершальним етапом у видаленні новоутворення стала хімічна деструкція кератом після нанесення 30% розчину перекису водню.

Запропонована схема терапії мала наступний вигляд. У якості ретиноїду застосовували гель адапалену двічі на добу протягом 2 тижнів, додатково призначали 5 % саліцилову мазь двічі на тиждень, 1 раз увечері (замість гелю адапалену). По завершенні вищезазначеного етапу, призначали 30 % розчин перекису водню 1 раз на добу протягом 5 днів з експозицією нанесення окисника в 1 хвилину. Ця схема пропонує враховувати основні статистично значущі відхилення, які було встановлено протягом дослідження, а саме: клінічно – товщину новоутворення, наявність кірок, комедоноподібних отворів; дерматоскопічно – наявність комедоноподібних отворів, мозговидних структур, верукозної поверхні і міліумподібних кіст; при УЗД – товщину новоутворення більше 0,7 мм – відповідає гістологічним явищам виразного акантозу,

гіперкератозу, папіломатозу, рогових кіст та супроводжується порушенням термінального диференціювання, зниженням проліферативного потенціалу.

Таким чином, показанням для призначення 5% саліцилової мазі є наявність дерматоскопічних патернів як комедоноподібні отвори, мозговидні структури, верукозна поверхня та міліумподібні кісти з наступною морфологічною відповідністю у межах виразного акантозу, гіперкератозу, папіломатозу та формуванням рогових кіст; топічного ретиноїду – морфотипів себорейних кератом із порушенням диференціювання та проліферації та товщиною більше 0,7 мм; 30% розчину перекису водню – залишків кератозу для остаточної, але щадної деструкції новоутворення. Ефективність та комплаєнс лікування було проаналізовано шляхом застосування клінічно-візуальної оцінки себорейних кератом (PLA) та визначенням дерматологічного індексу якості життя (DLQI).

Аналізуючи ефективність лікування топічними лікарськими формами, було відзначено особливості перебігу кератозу в залежності від етапу нанесення ретиноїду адапалену, кератолітику та окиснику. Першим етапом у застосуванні даної схеми було використання саліцилової кислоти та адапалену. При візуальному аналізі новоутворень за допомогою оціночної шкали товщини СК (PLA) були виявлені зміни вже на цьому етапі. Так, до початку лікування кератоми мали показник PLA на рівні 2 та 3 балів, тобто < 1 мм та > 1 мм відповідно в залежності від морфотипу (рис.5.1).

При оцінці товщини СК за критеріями PLA для гістологічних типів СК представлених у основній групі, бачимо перевагу PLA 3 бали для папіломатозного варіанту (82,6%). PLA 2 бали є домінуючим для акантотичного типу (78,79%), усі представники ретикулярного та подразненого СК оцінюються також у 2 бали (≤ 1 мм) (рис.5.1).

Динамічний контроль за результатами лікування був виконаний в останній день нанесення адапалену за схемою – на 14 день. Стоншення вогнища до рівня PLA 1-2 було зафіксовано для більшості СК – 37, що складає 61,7%. Тоді як, 23 (38,3%) вогнища взагалі не зазнали змін після першого етапу топічної терапії (рис.5.2).

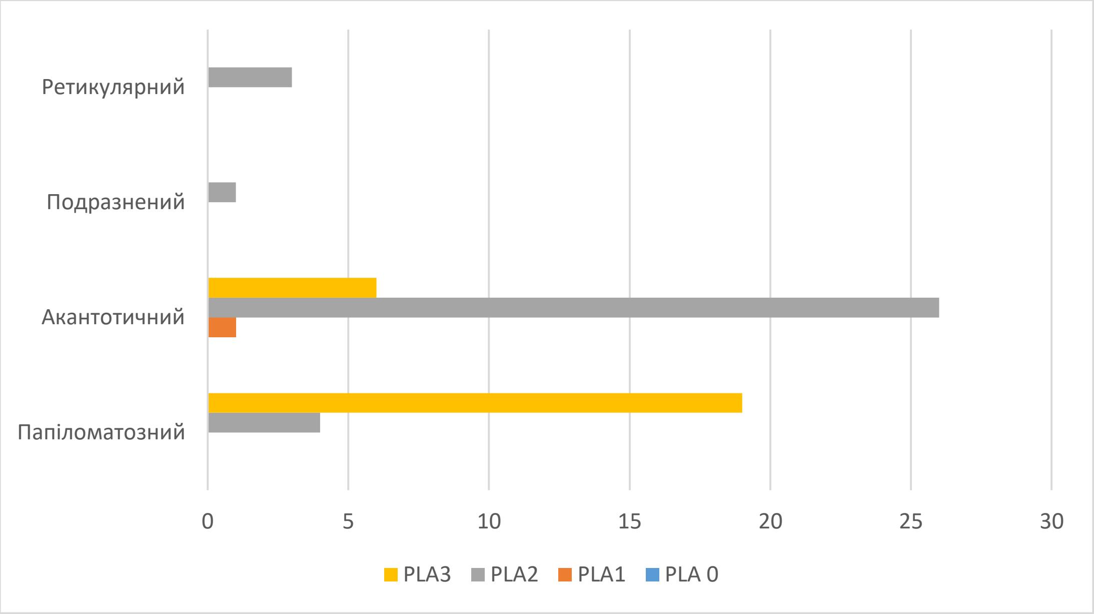


Рисунок 5.1 – Показник PLA перед початком використання топічних ретиноїдів при різних морфотипах СК.

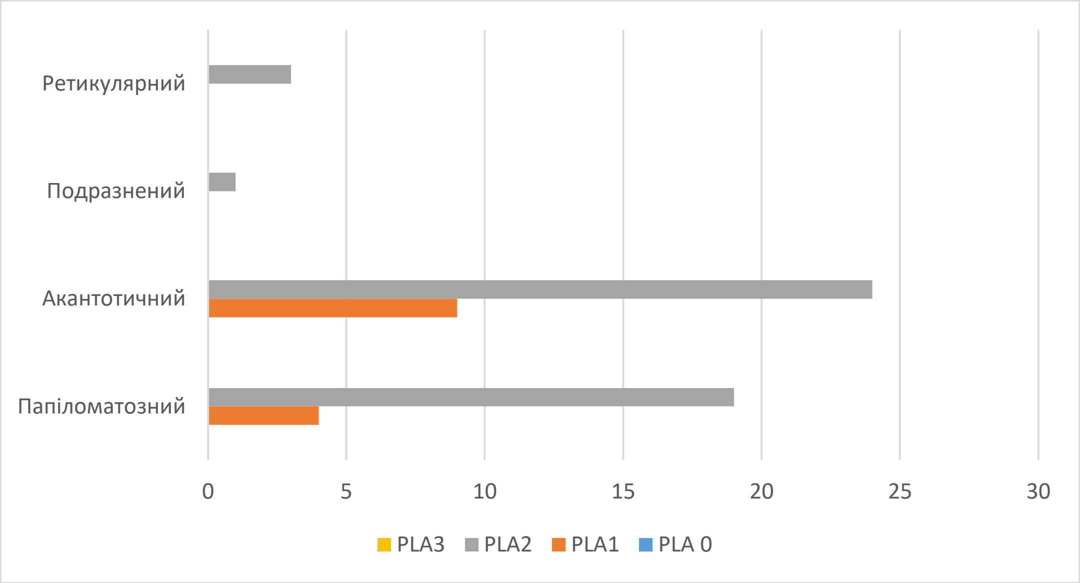


Рисунок 5.2 – Показник PLA після закінчення 2-х тижневого використання топічних ретиноїдів серед різних морфотипах СК.

При оцінці вогнищ із позитивною динамікою щодо використання адапалену та саліциливої кислоти, відзначено перевагу серед папіломатозного та акантотичного типів. У розрізі гістологічних типів, усі папіломатозні кератоми зазнали змін з переходом на ступінь нижче у межах оціночної шкали PLA. Для акантотичного патерну відзначено зміни у 14 СК, що складає 42,42 % серед

досліджуваних акантотичних вогнищ. На момент переходу на другий етап лікування із використанням топічного окиснику, за суб'єктивними даними із застосуванням оціночної шкали, основна група представлена кератомами із PLA 2 (78,3%) та PLA1 (21,7%), тобто візуально визначено стоншення новоутворень.

З метою об'єктивізації змін товщини СК та оцінки ефективності застосування топічного адапалену та саліцилової кислоти протягом 2 тижнів топічного лікування, для 35 пацієнтів було проведене повторне УЗ сканування вогнищ СК. У 25 (71,43%) пацієнтів відзначено зменшення товщини новоутворення. Інші 10 випадків (28,57%) не зазнали змін на основі аналізу ультразвукових сканограм. При проведенні паралелей із гістологічними варіантами, визначено, що усі СК із папіломатозним патерном зазнали змінення у бік стоншення у середньому на 0,137±0,021 мм. З даної вибірки СК, що були додатково візуалізовані УЗД, визначено 19 акантотичних патернів, серед яких динаміка у бік зменшення товщини та демонстрація відповіді на перший етап топічного лікування зафіксована лише у 12 випадках. Середнє стоншення у акантотичній групі становить 0,126±0.023 мм. За даними УЗ сканограм: 7 (36,8%) представників акантотичного типу, усі подразнені та ретикулярні (100%) – зовсім не відповіли на топічну терапію ретиноїдами та кератолітиками. При порівнянні товщини СК на початок лікування та після першого етапу топічної терапії визначена статистично достовірна різниця стоншення новоутворень ($U=205,0$; $p<0.05$). На момент переходу до другого етапу лікування СК середня товщина для папіломатозного типу становить – 0,850±0,043 мм, тоді як для акантотичного, ретикулярного та подразненого 0,560±0,034мм, 0,479± 0,044 мм та 0,444 мм відповідно.

Таким чином, відзначено, що використання адапалену та саліцилової кислоти сприяло більше, ніж у половини випадків зменшенню розміру та товщини кератоми. Даний результат є позитивним щодо подальшого ведення пацієнтів, оскільки зменшує площу використання окиснику як наступного кроку у топічному лікування. Це, в свою чергу, сприяє більш щадному відношенню до шкіри при застосуванні хімічної деструкції.

5.2 Обґрунтування тривалості призначення перекису водню відповідно клініко-гістологічної кореляції

Для множинного регресійного аналізу були застосовані дані 35 пацієнтів основної групи. Незалежні змінні стосувалися наступних характеристик: вікові особливості (X1), фототип шкіри (X2), клініко-патоморфологічні варіанти (X3 та X4 відповідно) СК та товщина новоутворення (X5) за даними ультразвукового дослідження. У даній моделі залежною змінною (Y) було визначено тривалість нанесення окиснику як кінцевого етапу топічної схеми лікування. Нанесення перекису водню сприяло хімічній деструкції кератом. Однак, деякі вогнища потребували повторного нанесення розчину.

При аналізі статистичної значущості коефіцієнтів – показники віку, фототипу шкіри, клінічна форма та товщина кератоми – не були статистично значимими ($p< 0.05$), тому їх було виключено із подальшого моделювання.

У результаті проведення регресійного аналізу отримали наступну модель:

$$y= 5{,}31+1.98x_4 \qquad (2.2)$$

, де Y – тривалість місцевого нанесення окиснику.

X4 – патоморфологічний варіант СК.

Модель має достатні показники значущості (R-квадрат- 0.83, значимість F-значно менше 0,05).

Клінічне спостереження 1. Пацієнтка В. 1973 р.н. (амбулаторна карта) звернулась до лікаря з наявністю множинних вогнищ ураження на шкірі обличчя, волосистої частини голови. Зі слів хворої, новоутворення помітила більше 10 років тому. Суб'єктивно не турбують, але останні роки помічає їх збільшення у розмірі та кількості. Шкіра засмагає погано, спочатку згорає. До та після 18 років сонячні опіки після тривалого перебування на сонці заперечує. Сонцезахисні засоби використовує інколи. Робота не пов'язана із перебуванням на відкритому повітрі. У країнах із підвищеною інсоляцією не проживала. В умовах сонячної активності менше 2 тижнів протягом року.

Об'єктивно: на шкірі чола вогнище ураження з чіткими межами до 0,8 см в діаметрі коричневого кольору, овальної форми, підвищується над рівнем здорової шкіри. Інші вогнища аналогічні за кольором та формою на шкірі обличчя, волосистої частини голови. Фототип шкіри за Фіцпатріком – II. Дерматоскопічно присутні патерни комедоноподібних отворів та «бруківки».

Діагноз клінічний: Себорейний кератоз, типова форма. При ультразвуковому скануванні вогнища – товщина новоутворення в межах 1.513мм. Патоморфологічне заключення: Себорейний кератоз, акантотичний варіант (ICD-O код 8052/0) з ділянками гіперкератозу та формуванням одиничних інтраепітеліальних кератинових кіст, в апікальних відділах сосочкового шару дерми наявність слабкої (+) дифузної лімфо-макрофагальної запальної інфільтрації У таблиці наведені дані, необхідні для розрахунків (табл.5.1).

Таблиця 5.1 – Анамнестично-дерматоскопічно-морфологічні характеристики пацієнта

Найменування змінної	Незалежна змінна	Показник пацієнта
1	2	3
Вік	X1	48
Фототип шкіри за Фіцпатріком (I-0; II-1; III-2; IV-3)	X2	1
Клінічна форма (типова – 0; плоска – 1; штукатурний кертоз-2; ЧПД – 3)	X3	0
Патоморфологічний варіант (акантотичний – 0; папіломатозний – 1; ретикулярний – 2; подразнений – 3; штукатурний СК – 4)	X4	0

Продовження таблиці 5.1.

1	2	3
Товщина кератоми (мм)	X5	1,313

Враховуючи статистичну значущість, до розрахунку відносимо лише незалежну змінну, що відповідає заключенню патоморфологічного дослідження стосовно варіанту СК.

Розрахунок моделі за формулою:

$$y = 5{,}31 + 1{,}98 \times 0 = 5{,}31$$

За результатами розрахунків залежна змінна Y відповідає тривалості топічного лікування пацієнта окисником близько 5 днів, маючи на увазі, що прогностичне значення має саме гістологічне визначення варіанту СК.

Пацієнтка розпочала лікування себорейних кератом, використовуючи комбіновану схему. Запропонована методика передбачала використання гелю адапалену та саліцилової кислоти протягом 2 тижнів, потім 30% розчин перекису водню 5 діб. Початок нанесення розчину 20.01.2021. Повторний огляд пацієнтки – 15.02.2021. Зі слів пацієнтки, регресування кератоми, а саме відходження кірки, що сформувалася на місці застосування окиснику, відбулося через 5 днів після початку нанесення окиснику. Об’єктивно: вогнище ураження регресувало, вторинні зміни у вигляді слабкої гіпер-або гіпопігментації, рубцювання не виявлено. Анкетування щодо впливу застосування топічного лікування на якість життя пацієнта відбулося на 7 день після останнього нанесення перекису та становило 5 балів.

Клінічне спостереження 2. Пацієнтка Н. 1965 р.н. (амбулаторна карта) звернулася до лікаря зі скаргами на наявність новоутворень на шкірі кистей, передпліччя. Зі слів пацієнтки вперше помітила вогнище на передпліччі більше 5 років тому. Із суб’єктивних проявів турбує лише косметичний дефект. Шкіра засмагає погано, спочатку обгорає. Відзначає наявність опіків в анамнезі до та після 18 років під час тривалого перебування на сонці. Сонцезахисними засобами не користується. Робота не пов’язана із перебуванням на відкритому повітрі. У

країнах із підвищеною інсоляцією не проживала. В у мовах сонячної активності менше 2 тижнів протягом року. Об’єктивно: на шкірі правої кисті візуалізується вогнище з чіткими межами, округлої форми до 0,6 см в діаметрі коричневого кольору. Інші вогнища на кінцівках аналогічні за клінічною картиною. Фототип шкіри за Фіцпатріком – II. Дерматоскопічне дослідження верифікує наявність комедоноподбних утворів, патерн церибриформної структури. Клінічний діагноз: Себорейна кератома, типова форма. При ультразвуковому скануванні вогнища – товщина новоутворення в межах 1,195 мм. Патоморфологічне заключення: Себорейний кератоз папіломатозний тип (ICD-O код 8052/0) з ділянками гіперкератозу та формуванням слабкої (+) дифузної лімфо-макрофагальної запальної інфільтрації в апікальних відділах сосочкового шару дерми. У таблиці наведені дані, необхідні для розрахунків (табл.5.20).

Таблиця.5.2 – Анамнестично-дерматоскопічно-морфологічні характеристики пацієнта

Найменування змінної	Незалежна змінна	Показник пацієнта
Вік	X1	55
Фототип шкіри за Фіцпатріком (I-0; II-1; III-2; IV-3)	X2	1
Клінічна форма (типова – 0; плоска – 1; штукатурний кертоз-2; ЧПД – 3)	X3	0
Патоморфологічний варіант (акантотичний – 0; папіломатозний – 1; ретикулярний – 2; подразнений – 3; штукатурний СК – 4)	X4	1
Товщина кератоми (мм)	X5	1,195

Враховуючи статистичну значущість, до розрахунку відносимо лише незалежну змінну, що відповідає заключенню патоморфологічного дослідження стосовно варіанту СК.

Розрахунок моделі за формулою:

$$y= 5,31+1,98\times1= 7,29$$

За результатами розрахунків залежна змінна Y відповідає тривалості топічного лікування пацієнта із папіломатозним варіантом СК за допомогою окиснику близько 7 днів.

Пацієнтка розпочала лікування себорейних кератом, використовуючи комбіновану схему. Запропонована методика передбачала використання гелю адапалену та саліцилової кислоти протягом 2 тижнів, потім 30% розчин перекису водню 5 діб. Початок нанесення розчину 05.02.2021. Повторний огляд пацієнтки – 23.02.2021. Зі слів пацієнтки, регресування кератоми, а саме відходження кірки, що сформувалася на місці застосування окиснику, відбулося через 7 днів після початку нанесення окиснику. Об'єктивно: вогнище ураження регресувало, рубцювання відсутнє, відзначається незначна вторинна гіпопігментація, що зникла протягом наступного 1-2 місяців. Анкетування щодо впливу застосування топічного лікування на якість життя пацієнта відбулося на 7 день після останнього нанесення перекису та становило також 5 балів.

Таким чином, запропонована прогностична модель дозволяє передбачити процес регресування кератом після використання топічного окиснику як варіанту хімічної деструкції, враховуючи патоморфологічні особливості новоутворення. У свою чергу дерматоскопічне обстеження дозволяє наблизитися до встановлення морфологічного типу.

За результатами фінального використання 30% розчину перекису водню серед загальної кількості пацієнтів основної групи – 39 (65%) пацієнтам було достатньо одного циклу використання окиснику, що тривав протягом 5 днів. Тоді як 21 (35%) хворий потребував додаткового нанесення розчину протягом 2 – 5 діб до формування кірки та подальшого повного регресу вогнищ (рис.5.3). При розподілі всіх пацієнтів, до групи з нанесенням топічного окиснику протягом 1

циклу було включено осіб, які використовували засіб протягом 5-6 днів. Тривалість ≥ 7-10 днів характеризувалось відбором пацієнтів до 2 підгрупи.

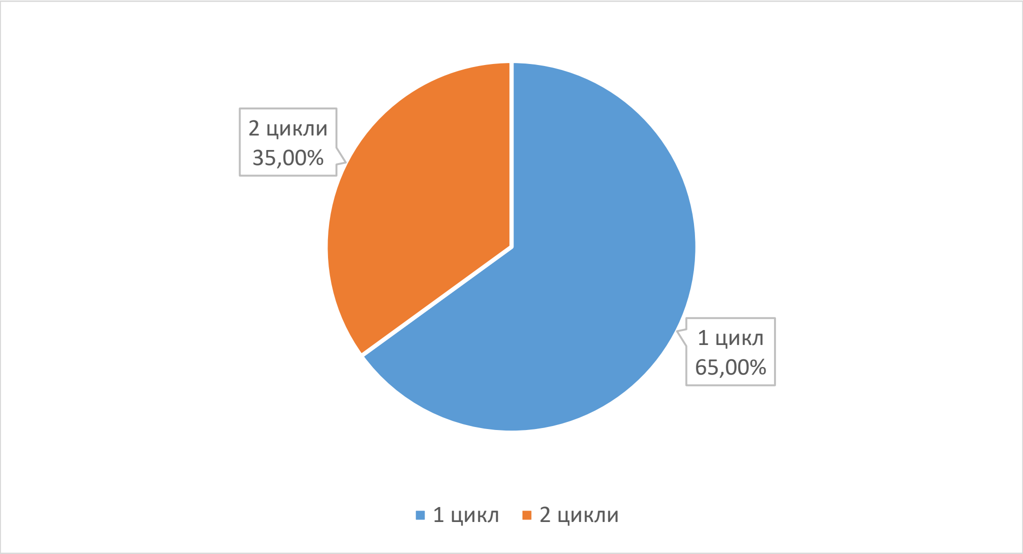


Рисунок 5.3 – Розподіл пацієнтів з використанням 1 та 2-цикли нанесення окиснику.

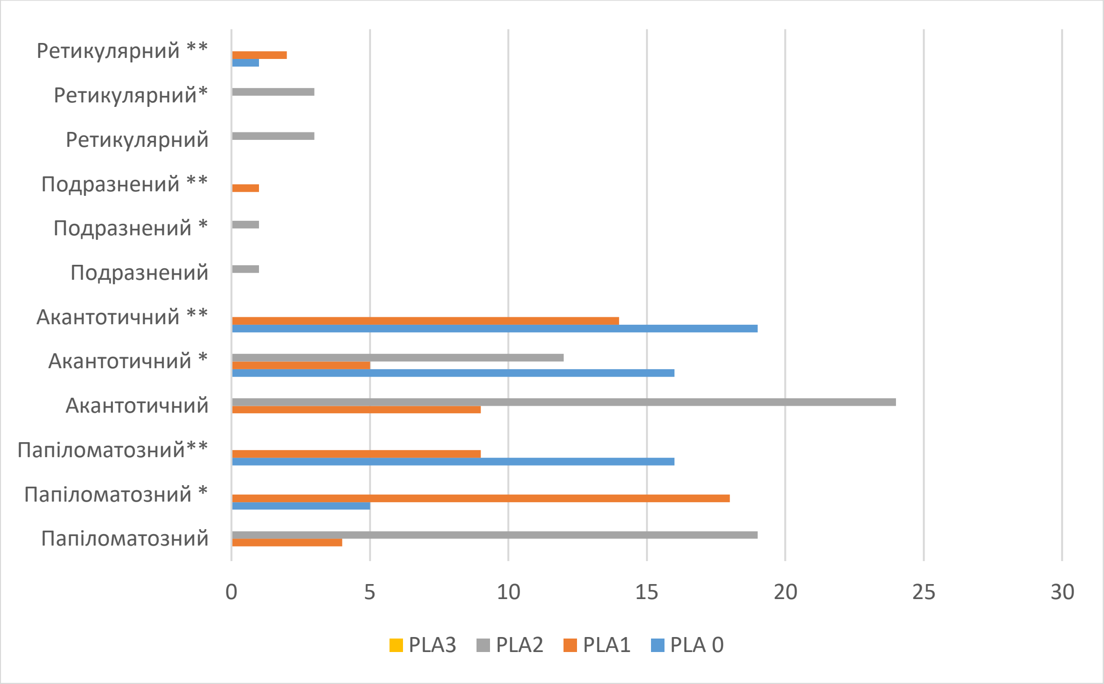


Рисунок 5.4 – Оцінка ефективності 1-го та 2-го циклів нанесення топічного окиснику за PLA в залежності від гістологічного морфотипу СК.

*Без * - вогнища СК перед початком нанесення 30% розчину перекису водню, *-показник PLA після завершення 1-го циклу нанесення 30% розчину перекису водню, ** - показник PLA після 2-го циклу використання окиснику на вогнища СК*

Розглянемо клінічну ефективність використання перекису водню за оціночною шкалою PLA для різних гістологічних типів (рис.5.4). Так, після першого циклу нанесення окиснику, 5 (21,7%) представників папіломатозного типу СК зазнали змін у межах переходу до PLA0, що відповідає повному регресу новоутворень. 18 новоутворень даного морфотипу зазнали змін, що відповідають PLA1, це складає переважну більшість (78,2%) серед усіх представників папіломатозного патерну. У 16 (48,48%) представників кератозу із акантотичним профілем також продемонстровано позитивну відповідь на лікування окисником вже після першого циклу нанесення, тоді як у 5 осіб (15,15%) – залишаються на рівні PLA 1, а 12 (36,36%) вогнищ – PLA 2. Ретикулярний та подразнений типи взагалі не зазнають змін протягом першого циклу нанесення 30% розчину перекису водню, деструктивний потенціал не є показовим у перші 5 діб для цих морфотипів.

Враховуючи відсутність повноцінного ефекту для окремих морфологічних типів, було вирішено продовжити використання окиснику. Як результат, після продовження нанесення перекису в межах 2-го циклу топічного лікування 11 (47,8%) СК папіломатозного типу були оцінені у 0 балів за PLA, тоді як інші 9 (39,1%) представників візуально представлені PLA1. Щодо акантотичного патерну, то було визначено, що додатково 3 (9,09%) кератоми зазнали регресу та можуть бути віднесені до групи PLA 0, тоді як 14 (42,42%) представників цього типу залишились на рівні PLA 1. Дуже схожих змін зазнали подразнений та ретикулярний СК. Подразнений морфологічний тип кератозу відреагував на повторне нанесення окиснику оцінкою PLA1 та характеризується візуальним зменшенням товщини новоутворення. 2-й цикл нанесення окиснику також ознаменувався для 1 (33,33%) ретикулярної СК переходом до групи PLA 0 з клінічним регресом, натомість 2 (66,66%) вогнища є показовим для PLA1.

Таким чином, загальна кількість новоутворень, що відреагувала на топічне лікування очищенням шкіри у вигляді регресу вогнищ склала 36 (60%) кератом, з них 16 представники папіломатозного типу, 19 – акантотичного та 1 ретикулярного (рис.5.5).

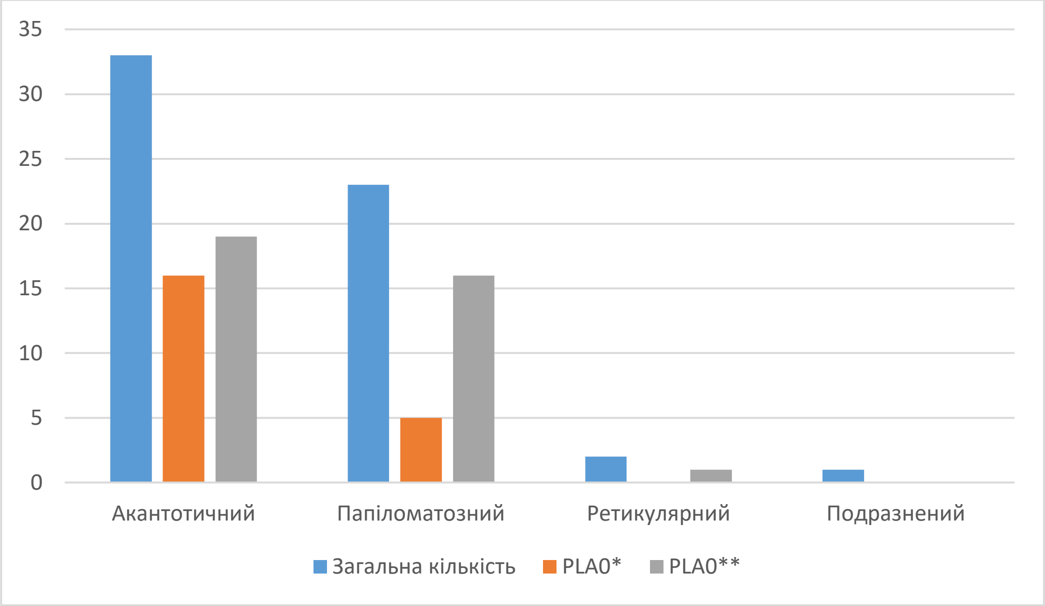


Рисунок 5.5 – Співвідношення загальної кількості вогнищ та їх регресу після 1-го та 2-го циклу нанесення окиснику.

PLA0- регрес вогнищ після 1-го циклу нанесення 30% розчину перекису водню, PLA0** - регрес вогнищ після 2-го циклу нанесення 30% розчину перекису водню*

Серед 35 пацієнтів основної групи, яким було проведене ультразвукове сканування шкіри із визначенням товщини кератозу, було визначено також 2 підгрупи залежно від тривалості лікування, кількості циклів нанесення окиснику, які б призводили до повного очищення шкірного покриву. У 20 (57,1%) пацієнтів результатом 1-го циклу нанесення перекису водню став повний регрес СК, тоді як 15 (42,9%) хворих потребували додаткового нанесення розчину (рис.5.6). Середня товщина кератом, які потребували додаткового нанесення розчину – 0,901± 0,289мм, тоді як для 5-ти денного нанесення окиснику було достатньо – 0,683±0,265 мм .

Діаграма наочно демонструє, що пацієнти із більш товстими кератомами потребували додаткового циклу нанесення окисник (рис.5.7).

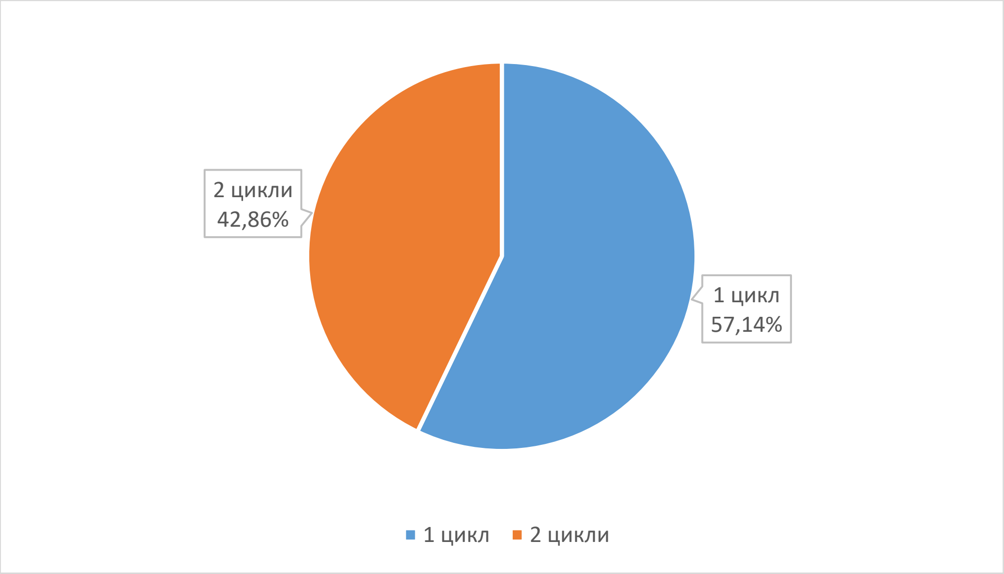


Рисунок 5.6 – Кількість циклів нанесення окиснику серед групи пацієнтів, яким було проведено УЗД сканування СК.

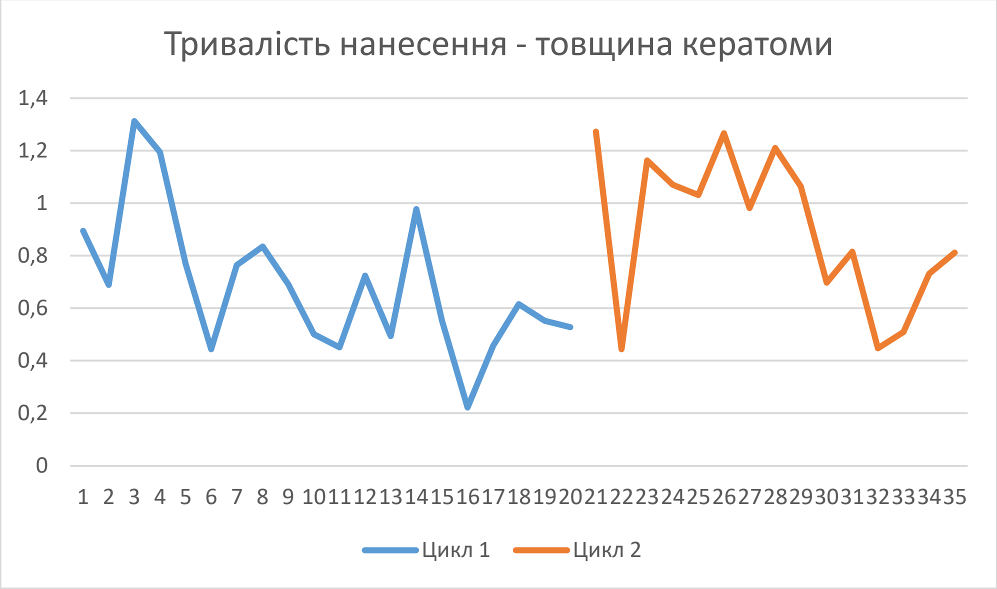


Рисунок 5.7 – Розподіл товщини СК та кількістю циклів нанесення окиснику.

Порівнюючи товщину кератом у цих 2 групах пацієнтів з різною тривалістю використання 30% розчину окиснику, виявлено статистично достовірну різницю між підгрупами (U-критерій Мана-Уїтні для двох незалежних груп – U= 88,500; $p<0,05$) (рис.5.8).

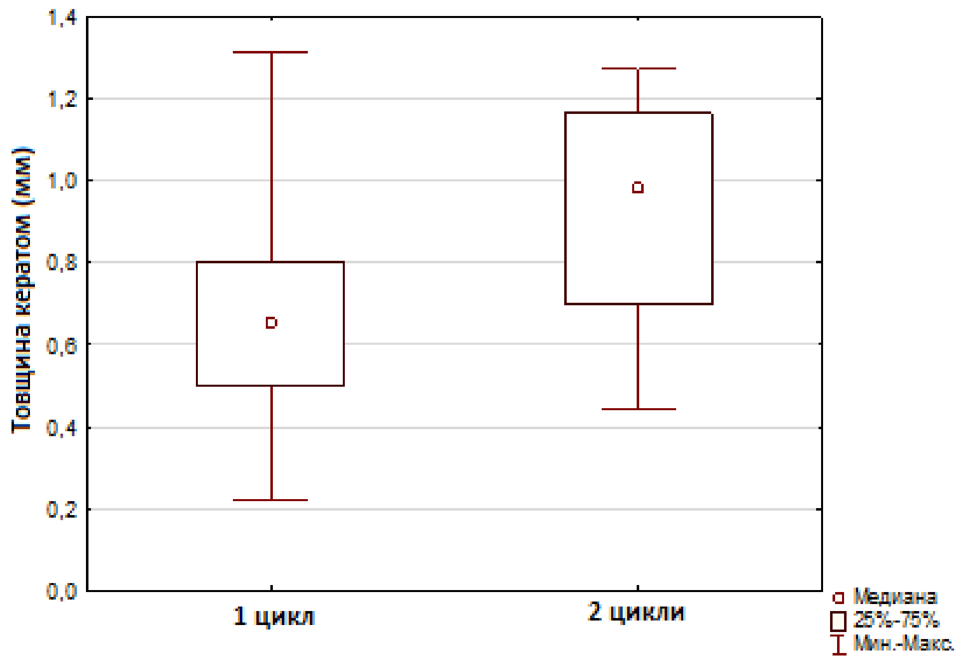


Рисунок 5.8 – Показники медіани товщини СК серед хворих, які використовували окисник протягом 1 або 2 циклів.

Визначаємо логістичну регресійну модель, що описує ймовірність проведення лікування СК тільки із застосуванням 1-го або 2-х циклів нанесення окиснику та товщини кератоми в мм при ультразвуковому дослідженні.

Модель має вигляд

$$y = \frac{1}{1+e^{2,54-2,86x}} \qquad (2.3)$$

де, x- товщина кератоми (мм),

y- ймовірність.

Чутливість 47% Специфічність 85%

Таким чином, чим більша товщина кератоми, тим більша ймовірність додаткового нанесення окиснику в рамках 2 циклу лікування. Дана модель підтверджує отримані у практичному полі результати (рис.5.9).

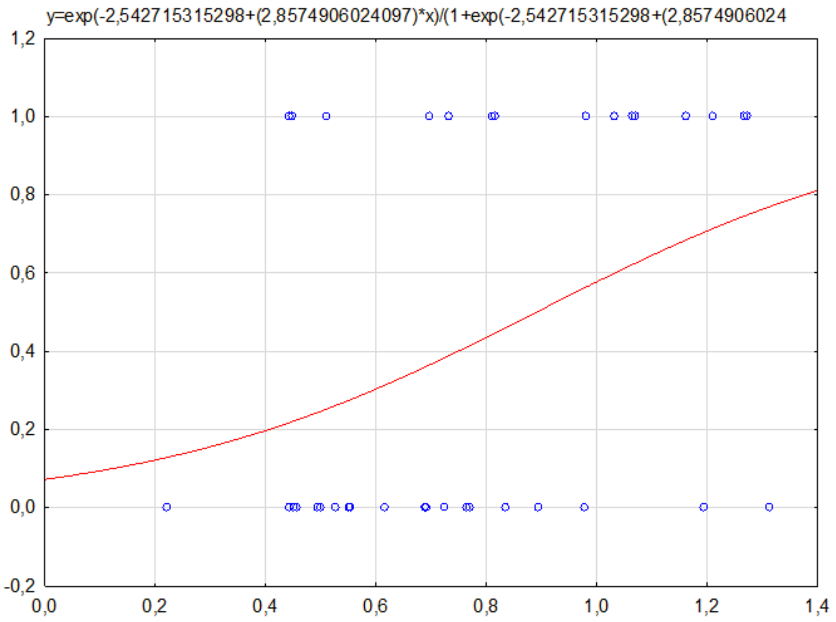


Рисунок 5.9 –Логістична модель залежності товщини кератоми та кількості циклів нанесення окиснику.

Проведено також дискримінантний аналіз між групами 20 пацієнтів, яких лікували з використанням 1 циклу нанесення окиснику та 15 пацієнтів, у яких лікування СК проводили із застосуванням 2-циклової терапії. Перемінними ознаками виступили гістологічний тип (1- акантотичний, 2-папіломатозний, 3-ретикулярний) та товщина неоплазії у мм. Використовуючи пакет Statistica, визначили, що коефіцієнтами для перемінних стали -2,06 та – 2,44 відповідно до попереднього розподілу перемінних, де перемінна 1 – гістологічний тип, а перемінна 2 – товщина СК. Константа відповідає значенню 2,99.

Таким чином, можна вирахувати оцінку дискримінантної функції для кожного пацієнта обох груп:

Вибір терапії = 2,99 -2,06* гістологічний тип + (-2,44 * товщина СК)

Якщо показник більше 0, то обираємо терапію, що передбачає додаткове нанесення окиснику, що збільшує тривалість лікування та входить в межі 2 циклу терапії від 7 до 10 днів загального застосування перекису, якщо показник менше 0 – достатнім є застосування 1 циклу нанесення окиснику, протягом 5-6 днів (точність – 97%).

Таблиця 5.3 – Морфологічна характеристика та товщини СК

	Перемінна ознака 1	Перемінна ознака 2
І підгрупа	0	0,552
ІІ підгрупа	1	1,065

Клінічний випадок 1. Пацієнтка М 1981 р.н. (амбулаторна карта), звернулася зі скаргами на наявність вогнища ураження на скроневої ділянки зліва, яке за останні 2 роки зазнає змін у бік збільшення новоутворення за розміром та товщиною (табл.5.3). Клініко-дерматоскопічний діагноз «Себорейна кератома». При ультразвуковому дослідженні встановлена товщина СК – 0,552 мм. Патоморфологічне заключення: «Себорейний кератоз, акантотичний тип (ICD-O код 8052/0) з формуванням слабо вираженої (+) локальної лімфо-макрофагальної запальної інфільтрації у прилеглій дермі».

Враховуючи, вищезапропоновану модель - y= 1,64 . Даний результат відповідає групі 1-го циклу нанесення окиснику. Отже, дана теоретична модель, підтверджує практичні спостереження. Дійсно, пацієнтці М., необхідно було 5 днів для лікування СК з використанням топічного окиснику.

Клінічний випадок 2. Пацієнтка К 1984 р.н. (амбулаторна карта), звернулася зі скаргами на наявність вогнища ураження на шкірі чола темно-коричневого кольору, яке, зі слів хворої, характеризується збільшенням у розмірі, зміною кольору та структури, а саме появою цупкої, інфільтрованої, верукозної шкіри у межах новоутворення. Клініко-дерматоскопічний діагноз «Себорейна кератома». При ультразвуковому дослідженні встановлена товщина СК – 1,065 мм. Патоморфологічне заключення: «Себорейний кератоз, папіломатозний тип (ICD-O код 8052/0) з обширними полями гіперкератозу, формуванням одиничних рогових кіст та вогнищами слабкої (+) дифузної лімфо-макрофагальної інфільтрації у прилеглій дермі».

Враховуючи, вищезапропоновану модель - y = - 1,661 . Даний результат відповідає групі 2-х циклового нанесення окиснику. Дійсно, пацієнтці К, необхідно було 8 днів для лікування СК з використанням топічного окиснику. Таким чином, отримана теоретична модель вже на практиці може слугувати базисом до прогнозування кількості циклів нанесення окиснику та ефективності його використання.

Отже, варто зазначити, що аналізуючи ефективність використання перекису водню, його тривалість залежить від додаткового дослідження новоутворення в межах визначення морфологічного типу та товщини СК. Саме ці показники є превалюючими в оцінці кількості циклів нанесення хімічного деструктанта та демонстрації регресу вогнищ кератозу.

5.3 Оцінка ефективності та комплаєнсу застосування запропонованої схеми терапевтичного лікування

Порівняння ефективності та комплаєнсу запропонованої схеми у порівнянні з хірургічними видаленням провели в 2 групах – в I (основній) групі – відбувалася терапевтична корекція із запропонованою методикою.

Пацієнтам групи контролю (II група) видалення кератом проводили із використанням електрокоагуляції. Результат оцінювали клінічно та з підрахунком дерматологічного індексу якості життя як реакцію на різні терапевтичні підходи.

Після завершення циклу топічного лікування та інвазивного оцінювалися результати та недоліки проведеного лікування. Так, важливим моментом стало оцінювання наявності вторинних змін на шкірі після нанесення комбінованого топічного лікування або електрокоагуляції. Варто зазначити, що перший етап лікування із використанням ретиноїду та кератолітику не супроводжувався появою запалення шкіри чи подразнення. На рис. 5.10 зображена послідовність змін клінічної картини новоутворення протягом лікування відповідно топічної методики.

А) Б)

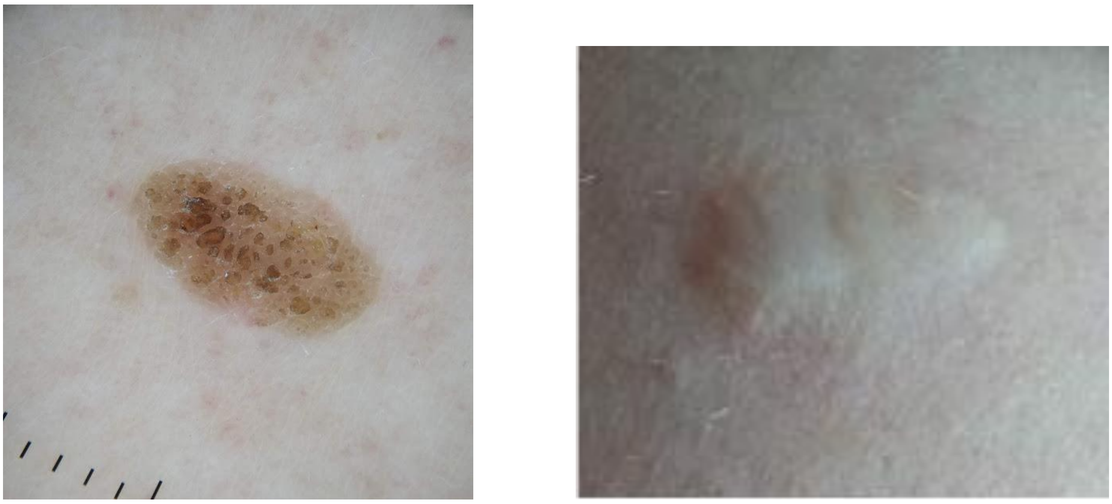
В) Г)

Рисунок 5.10 – А) Клінічна картина кератоми на первинному огляді до початку лікування за топічної схемою; Б) Результат застосування 5% саліцилової кислоти та топічного ретиноїду адапалену в межах першого етапу комбінованого лікування; В) Результат нанесення 30% розчину перекису водню; Г) Очищення шкірних покривів та відходження кірки протягом 5 днів.

Загалом, тільки 13 пацієнтів (21,66%) І групи мали вторинні зміни на шкірі у вигляді гіпер - або гіпопігентації після повного використання комбінованої схеми лікування (рис.5.11) У той же час 26 (86,66%) пацієнтів ІІ групи мали небажаний результат після видалення у вигляді рубцевих змін (рис.5.12).

А) Б)

Рисунок 5.11 – А) СК до початку застосування комбінованої топічної схеми лікування. Б) Клінічна картина після застосування комбінованої топічної схеми лікування.



А) Б)

Рисунок 5.12 – А) Дерматоскопічне зображення СК перед видаленням за допомогою електрокоагулятора. Б) Результат видалення новоутворення електрокоагулятором.

Таким чином, при розрахунку шансів виникнення або не виникнення вторинної пігментації або рубцювання після проведеного лікування, відношення шансів підтверджує (χ^2=31,82, p<0,001, OR= 0,043, 95 % CI=0,01 – 0,15) , що виникнення пігментації або рубцювання вище в II групі, лікування у яких проводилось із використанням деструктивної методики (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Асоціація виникнення вторинних змін серед пацієнтів, що використовували топічну схему лікування та електрокоагуляцію

	Рубець\пігментація	Без рубця\пігментації	χ^2	p	OR (odd ratio)	95 % Cl
I група	13	47	31,82	<0,001	0,043	0,01-0,15
II група	26	4				

Важливе значення для оцінки методу лікування є не тільки його ефективність щодо очищення шкірних покривів, але і щодо механізмів впливу на якість життя. Значною перевагою даного методу є можливість нанесення топічних засобів самостійно вдома. Тому через 7 днів після останнього нанесення окиснику, пацієнт відвідував лікаря для повторної консультації в динаміці. Після реєстрації клінічних змін на шкірі хворі, були залучені до анкетування DLQI. Класичний опитувальник щодо оцінки дерматологічної якості життя пацієнта сприяв визначенню оцінки пацієнта стосовно його стану протягом застосування даної схеми.

Аналогічне анкетування було запропоновано пацієнтам після видалення кератом методом електрокоагуляції на повторному огляді через тиждень після втручання.

За результатами обрахунку анкетних даних визначено, що пацієнти основної групи отримали показник 5(4;6), тоді як при видаленні електрокоагуляції 7 (6;9). Ця різниця між групами у бік вищих балів за даними опитування серед пацієнтів, яким була запропонована інвазивна методика коагуляції наочно зображена на діаграмі (рис.5.13).

Окрім того, ця відмінність при аналізі опитувальника стосовно дерматологічної якості життя між цими групами є статистично значимою (U=373.5; p<0.05) (рис.5.14).

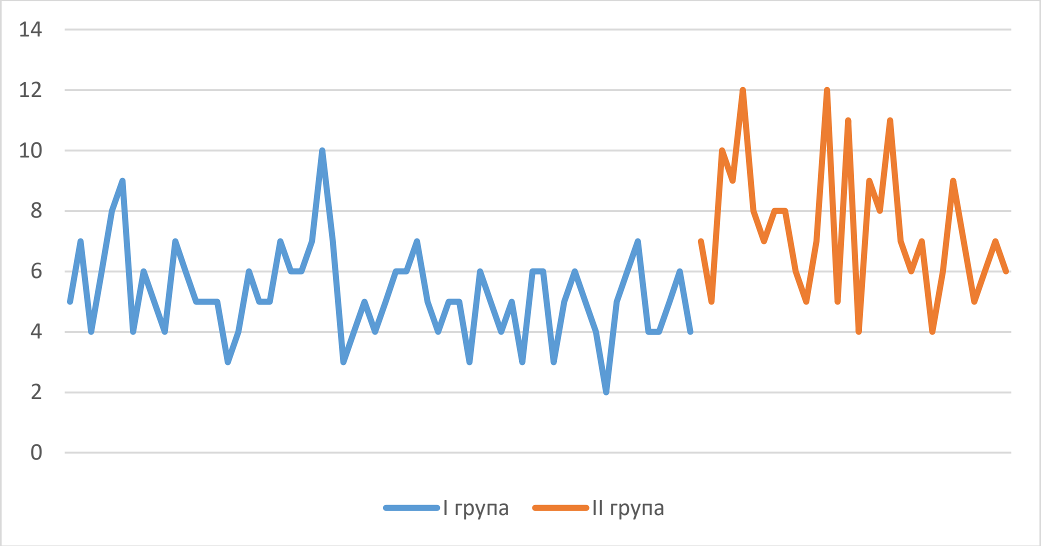


Рисунок 5.13 – Розподіл балів за анкетування DLQI серед пацієнтів 1 та 2 групи.

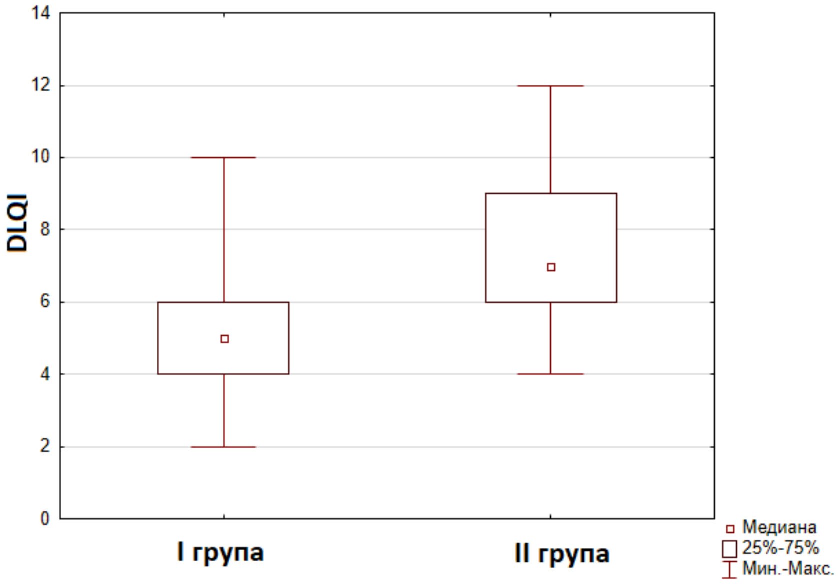


Рисунок 5.14 – Показники медіани дерматологічного індексу якості життя у пацієнтів 1 та 2 групи лікування СК.

Динамічне спостереження за пацієнтами основної групи відбувалось протягом 1 року, як в режимі онлайн-, так і офлайн-консультацій – контрольними точками були 6 місяців та 12 місяців після застосування місцевої комбінованої терапії. Протягом цього періоду не зафіксовано жодного рецидиву новоутворень.

Таким чином, використання топічної схеми СК є прогностично більш щадною та естетично більш сприятливою, враховуючи мінімальні або ж взагалі

відсутні вторинні зміни на шкірі після завершення лікування. Пацієнти позитивно реагують на можливість амбулаторно самостійно застосовувати препарати. Окрім того, враховуючи суб'єктивні оцінки пацієнтів через опитувальник DLQI як відгук на призначену топічну схему лікування, використання ретиноїду та окиснику демонструє позитивні результати щодо ефективності їх комбінованої схеми та комфортності у практичному застосуванні. Отже, 30% розчин перекису водню, адапален та саліцилова кислота може бути гідно оцінена пацієнтами та ефективно використовуватися у щоденній практиці лікаря.

Таким чином, створення персоніфікованої тактики ведення пацієнтів із СК потребує всебічного дослідження вогнища з метою визначення найбільш оптимальної терапії з урахуванням особливостей лікарських форм та тривалості їх нанесення. Широке застосування топічного лікування кератозу має ґрунтуватись на клінічному огляді з візуальною оцінкою варіанту СК, оцінці дерматоскопічних патернів та визначенні морфологічних типів з особливостями експресії маркерів проліферації та термінального диференціювання. Алгоритм ведення пацієнтів із СК та подальше обґрунтування терапії наочно представлене у схемі 5.1.

Призначення топічного лікування із застосуванням ретиноїдів та окиснику першочергово базується на визначенні клініко-дерматоскопічно-морфологічних паралелей. Як було визначено у даному досліджені, майже неможливо говорити про значимість у співвідношенні клінічної та гістологічної картини. Адже типовий варіант СК може морфологічно демонструвати різні типи. Повертаючись до лікувальної тактики, варто звернути увагу на те, що СК із такими дерматоскопічними ознаками як комедоноподібні отвори, мозговидні структури, міліумподібні кісти та верукозна поверхня виявились превалюючими та показали позитивну динаміку на комбіноване лікування адапаленом. Крім того, саме акантотичні та папіломатозні морфотипи мають низький рівень проліферативного потенціалу на фоні підвищення термінального диференціювання кератиноцитів. Таким чином, адапален як перший етап комбінованої схеми лікування виступає стабілізатором процесів термінального диференціювання, кератинізації, нормалізація яких забезпечить адекватну реакцію клітинного пулу з

проліферативною активністю. У свою чергу варто зазначити, що попереднє призначення ретиноїду, сприяє стоншенню вогнища, що є першим етапом у лікуванні СК та забезпечує подальше зменшення кількості циклів нанесення окиснику з мінімізацією хімічного пошкодження шкіри навколо новоутворення.

Останній, завершальний етап у комбінації місцевої терапії є 30 % розчин перекису водню. Тривалість використання окиснику залежить від товщини новоутворення: чим більша товщина СК – тим більша ймовірність застосування 2-х циклів нанесення перекису.

Таким чином, обґрунтування кожного етапу та акцентуація уваги на індивідуальних особливостях кожного вогнища СК, враховуючи клінічний варіант, розповсюдженість\варіабельність дерматоскопічних патернів, товщини новоутворення гістологічного типу, експресії імуногістохімічних показників має на меті створення дієвої схеми топічного лікування для пацієнтів. У свою чергу, застосування чіткого алгоритму дій має значення для лікарів-практиків з метою прогнозування оцінки ефективності та взагалі можливості призначення комбінованого топічного лікування.

Резюме.

Попередня клінічна оцінка, визначення дерматоскопічних патернів та морфологічних типів СК є базисом до прогнозу критеріїв ефективності топічного лікування.

Перший етап комбінованої схеми із застосуванням ретиноїду адапалену та кератолітику (5% саліцилової мазі) показав свою ефективність серед СК папіломатозного та частини акантотичного типів при клінічній оцінці за PLA. При загальному аналізі, зміни СК до рівня PLA 1-2 було зафіксовано для більшості СК – 37 (61,7%). Але у 23 (38,3%) новоутвореннях не відзначено кардинальних змін. Об'єктивно, оцінюючи УЗ сканограми, усі СК із папіломатозним патерном зазнали змінення у бік стоншення у середньому на 0,137±0,021 мм та 0,126±0.023 мм для акантотичного. Динамічний показник стоншення до та після лікування у порівнянні відповідає достовірному рівню. За даними УЗ сканограм: 7 (36,8%)

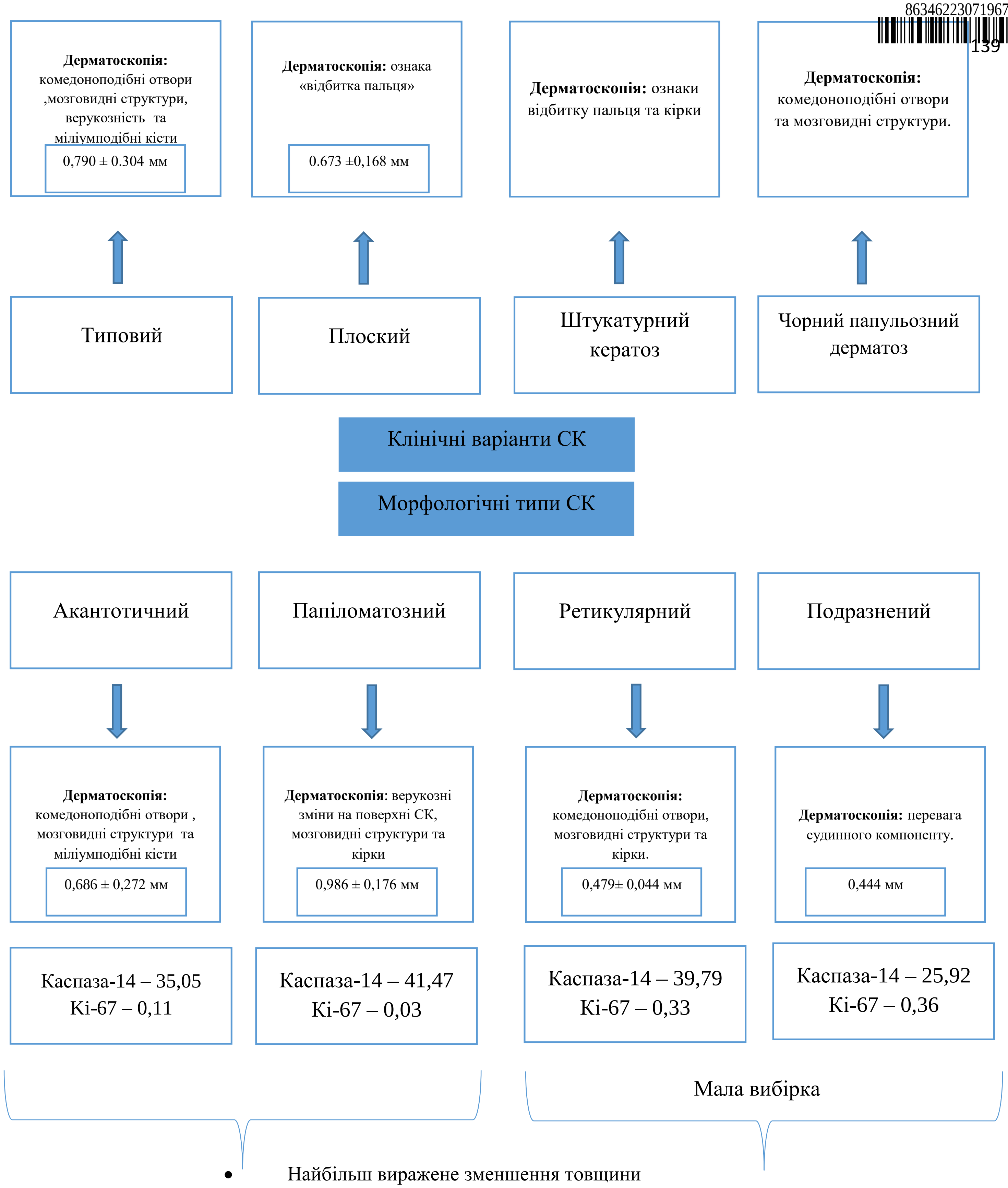
представників акантотичного типу, усі подразнені та ретикулярні (100%) – зовсім не відповіли на топічну терапію ретиноїдами та кератолітиками.

Другим етапом застосування комбінованої схеми є використання окиснику з метою хімічної деструкції вогнища ураження. Загальна кількість СК, що відреагувала на цю терапію регресом кератозу склала 60%, з них 16 представники папіломатозного типу, 19 – акантотичного та 1 ретикулярного. Але такий результат треба враховувати із акцентуацією на кількість циклів нанесення, що має залежність від товщини новоутворення.

Таким чином, при аналізі логістичної регресії бачимо залежність товщини кератозу та тривалості використання 30% розчину перекису. Така залежність продемонстрована і на практиці, адже середня товщина кератом, які потребували додаткового нанесення розчину – 0,901± 0,289мм, тоді як для 5-ти денного нанесення перекису було необхідно лише – 0,683±0,265 мм. Прогностичними факторами у розрахунку тривалості другого етапу комбінованого лікування є визначення морфологічного типу СК та товщини неоплазії.

Ефективність лікування повинне бути оцінене і зі сторони вторинних змін на шкірі, поява яких може загрожувати естетичній задоволеності пацієнта топічною схемою. Запропонована нами схема є оптимальною та максимально комфортною для пацієнта у порівнянні із інвазивною технікою електрокоагуляції. Це підтверджується мінімальним рівнем вторинних змін на шкірі (пігментних плям, рубців), більш привабливим показником дерматологічної оцінки якості життя та відсутністю повторного виникнення вогнищ протягом 1 року.

Результати даного розділу опубліковано в наукових працях [164-174].



- Найбільш виражене зменшення товщини

Вогнища після топічного лікування ретиноїдом
Представлене СК у із низьким рівнем експресії К-67

- Ефективність використання адапалену у пацієнтів

із надмірною кератинізацією (кореляція із дерматоскопічними ознаками).

- Вплив товщини новоутворення на необхідність повторення циклів нанесення

окиснику (хімічного деструктанта)

Рисунок 5.15. Схема клініко-морфологічно-імуногістохімічного алгоритму.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

СК нозологічного належить до групи новоутворень із доброякісним потенціалом та широкою розповсюдженістю у популяції. Значна поширеність та локалізація вогнищ ураження на відкритих ділянках тіла викликають потенційну тривогу та дискомфорт у пацієнтів через естетичну незадоволеність зовнішнім виглядом. Окремі дослідження повідомляють про «омолодження» дерматозу, що значно впливає на якість життя особи та впевненість, навіть у молодому віці. СК привертає до себе увагу науковців також значною варіабельністю клінічних проявів та тригерних факторів. Перелік останніх постійно оновлюється, але найбільш обговорюваними предикторами залишаються УФО, ВПЛ роду ß, вікові особливості та зміни FGFR3. Таким чином, це сприяє не тільки пошуку коректного і повноцінного діагностичного алгоритму, але і дослідженню етіо-патогенетичних ланок, що відкриває можливості до застосування нових та більш ефективних лікувальних методик [3,141,174].

Відповідно до мети і для вирішення поставлених завдань протягом 2019-2022 рр. було проведено обстеження 90 хворих\кератом, які перебували на лікуванні у диспансерному відділенні КУ «ЗОШВКД» ЗОР та ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ. Верифікація діагнозу відбувалась на основі клінічного (дерматологічного) обстеження пацієнтів та використання додаткових неінвазивних (дерматоскопія, УЗД шкіри) та інвазивних методів дослідження (взяття біопсійного матеріалу з наступним патогістологічним та імуногістохімічним дослідженням). Окрім того, значна увага приділялась збору анамнестичних даних, з метою уточнення тривалості перебігу захворювання, фототипу шкіри за Фіцпатріком, наявності родинної схильності до утворення СК, особливостей перебування в умовах підвищеного впливу УФ-променів, схильності до формування опіків після тривалої інсоляції та особливостей використання сонцезахисних засобів.

Оцінка лабораторних показників (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз крові на глюкозу, аналіз калу на наявність яєць гельмінтів та найпростіших) проводилась з метою виключення коморбідної соматичної патології.

Загалом у дослідження включено 120 осіб, які були розподілені на 3 групи:

- 1 група – основна (n=60) – пацієнти із вогнищами СК;
- 2 група - порівняння (n=30) – хворі із вогнищами СК;
- 3 група – контрольна група (n=30) – практично здорові особи – без ознак СК.

Пацієнтам основної групи було проведено місцеве лікування кератом із застосуванням 5% саліцилової кислоти, топічного ретиноїду, топічного окиснику за індивідуальною для кожного схемою.

У групі контролю видалення новоутворень відбувалось із застосуванням електрокоагуляції. Клінічна оцінка визначення ефективності топічного лікування проводилась за допомогою оціночної шкали PLA [146].

Якість життя пацієнтів 1 та 2 групи після видалення СК із використанням різних методик оцінювалось за допомогою опитувальника DLQI [175, 176], що визначав вплив шкірних проблем на зміни повсякденної поведінки пацієнтів та їх соціальної активності.

Вік хворих 1 (основної) групи коливався від 27 до 87 років, середнє арифметичне ± стандартна похибка середнього арифметичного (M ± m) 56,2±1.78. Молодий вік (25-44) – зафіксовано у 15 (25%), середній (44-60) – у 23 (38,3%), похилий (60-75) - у 19 (31,7%), старечий (75-90) – у 3 пацієнтів (5%). У розмаху вікових характеристик наявності вогнищ СК перевага визначена за середнім та похилим віком, що відповідає загальносвітовій тенденції у реєстрації даного дерматозу [177]. Але у той же час, особи молодше 44 років, також звертаються з даною проблемою, наймолодший пацієнт даної групи – 27 років. Ці показники є приводом щодо акцентуації уваги лікарів-практиків на проблему формування даного стану шкіри у пацієнтів молодого віку.

Особливості статевого розподілу складаються із переваги жіночої статі – 50 (83,3%) осіб, на противагу залучених у основну групу чоловіків – 10 (16,6%). Така першість проблеми в жіночій популяції може свідчити про більшу зацікавленість та увагу до свого зовнішнього вигляду. Варто зазначити, що виникнення СК на відкритих ділянках тіла може порушувати естетичне самоусвідомлення пацієнтів,

що негативно впливає на соціально-поведінкову якість життя. Вік хворих 2 групи коливався від 26 до 71 року – 53.8 ± 1.85. За віковою класифікацією ВООЗ розподіл пацієнтів 2 групи (порівняння) представлений наступним чином: молодий вік - 5 (16.6%) осіб, середній - 17 (56.7%), похилий - 8 (26.7%). Згідно статевого групування: жінок – 27 (90%), чоловіків – 3 (10%). Як бачимо, за демографічними показниками обидві групи статистично не відрізняються.

При оцінці місць проживання пацієнтів, було визначено, що серед пацієнтів 1 групи, превалюючою була частка мешканців міст (n=54), що складає більшість у 90%. Аналогічні зміни встановлено і для досліджуваної вибірки другої групи (n=29), задокументовано 96,6% містян. Така урбаністична перевага може пояснюватися більшою доступністю медичної допомоги з великим спектром діагностичних методик саме у міському просторі.

Незважаючи на перевагу містян у нашому дослідженні, варто вказати на особливості впливу одного із можливих етіологічних факторів виникнення СК – вплив УФ-опромінення. Підвищена толерантність до інсоляції може бути вродженим фактором, представленим у індивідуальних фототипах шкіри для кожної людини [178, 179]. Окрім того, продовжуються дослідження щодо напрацювання опитувальників, які б у більшій мірі корелювали із ризиком виникнення неоплазій. Так, першим кроком до об’єктивізації та підвищення специфічності опитувальників стало створення фототипу раку шкіри (skin cancer phototype), адаптований на базі класичного аналізу за Фіцпатріком [180].

Більшість пацієнтів основної групи дослідження представлені II фототипом шкіри – 40 (66,7%) осіб, III- 19 (31,7%), IV - 1 (1,7%). Пацієнти групи порівняння також оцінені як особи із світлим кольором шкіри, волосся та підвищеною схильністю до формування помірної або слабкої засмаги – II фототип – склали 21 особу (21%) хворий, III фототип- 9 (30%).

Варто зазначити, що активність впливу УФ-опромінення на шкіру пацієнтів може залежати і від їх безпосередньої активності на відкритому повітрі або загалом від образу життя. Ці особливості відзначені у дослідженні Climstein et al. серед серфінгістів та плавців, у яких ризик виникнення немеланомних пухлин шкіри та мелноми значно

вищий за показники загальної популяції [181]. Наступним фактором агресивного впливу на шкіру пацієнтів після надмірної інсоляції є виникнення опіків. Чисельні дослідження вказують на підвещиний ризик виникнення різних новоутворень шкіри, асоційованих саме із сонячними опіками [182-185].

При аналізі анамнестичних даних щодо надмірного впливу інсоляції в даному дослідженні, було виявлено, що більше половини пацієнтів основної (61,6 %) групи та групи порівняння (56,6%) отримували опіки шкіри після тривалого перебування на відкритому сонці. Отримані результати підтверджують наявність кумулятивного впливу сонячного опромінення на рівень виникнення неоплазій. Враховуючи кліматично-географічні особливості, вони були однорідними для усіх представників досліджуваних груп. Лише 1 пацієнтка першої групи мала досвід проживання у країні з підвищеною інсоляцією протягом 0,5 років.

При зборі анамнезу, нами було акцентовано увагу також на застосування сонцезахисних засобів як превентивного заходу щодо ризику виникнення новоутворень шкіри [186-190]. Встановлено, що 29 (48,4%) пацієнтів 1 групи (основної) ніколи не використовували сонцезахисні засоби, інколи їх застосовували – 19 (31,6%) осіб , завжди -12 (20%). У групі порівняння 5 (16,7%) пацієнтів ніколи не користувались будь-якими засобами захисту проти УФО , інколи - 15 (50%) осіб, завжди – 10 (33,3%). Таким чином, можемо говорити про ризик виникнення СК у пацієнтів з надмірним впливом УФО з відсутністю звички використовувати сонцезахисні засоби, або хоча б створювати фізичний бар'єр за допомого одягу чи капелюхів. Аналізуючи літературні дані стосовно безпосередньо СК, за даними Kwon O. S. et al, кумуляція сонячного випромінювання протягом життя більше 6 годин на добу пов’язана зі збільшенням ризику виникнення СК у 2,28 рази порівняно з інсоляцією менше 3 годин [20]. Чисельні дослідження повідомляють про вплив УФО на виникнення генетичних мутацій, що стимулюють утворення вогнищ СК – частота FGFR3 мутацій була суттєво пов'язана зі збільшенням вікових показників та кумулятивним, хронічним впливом ультрафіолетового опромінення [24,25,28].

Наступним етапом дослідження було візуальна оцінка новоутворення із визначенням клінічних особливостей дерматозу. Незважаючи на значну розповсюдженість СК серед пацієнтів, класифікація, що заснована на клінічних даних є досить варіабельною. Noils et al. виділили наступні варіанти СК: чорний папульозний дерматоз, штукатурний кератоз, інвертний фолікулярний кератоз, крупноклітинна акантома, ліхеноїдний кератоз, плоска та типова СК [40]. Дане класифікування стало базисом і для наших наукових цілей. Враховуючи особливості частоти реєстрації окремих варіантів, акцентуація була визначена у бік переваги типового та плоского СК серед досліджуваної вибірки. Варто зазначити, що ШК та ЧПД залишаються рідкісними клінічними варіантами в нашій географічній зоні, тому при оцінці цих варіантів необхідно враховувати їх незначну кількість серед популяції та національні особливості пацієнтів. Так, ЧПД є превалюючим для представників африканських та азійських країн, а також для осіб, що мають III або IV фототип шкіри за Фіцпатріком.

При візуальній оцінці дерматозу, належна увага приділялась локалізації та розподіленню вогнищ по шкірному покриву. Розташування СК на відкритих ділянках тіла у 43 пацієнтів (71,67%) основної групи свідчить про необхідність зважати на вплив інсоляції як предиктору до виникнення СК.

Вродженим фактором толерантності до надмірної сонячної активності залишається фототип шкіри. Враховуючи, значне поширення вогнищ СК на відкритих ділянках тіла, доцільним було визначення зв’язку між чисельністю кератом та фототипом шкіри ($К_п$ =0,51 та $К_ч$ = 0,50 для основної групи та $К_п$ =0,52 для групи порівняння). Отримані результати оцінки основної групи свідчать про наявність помірного зв’язку між кількістю вогнищ та фототипом шкіри за Фіцпатріком. Таким чином, пацієнти II фототипу більш схильні до дисемінованого характеру розповсюджень СК. Отримані дані щодо активності виникнення СК серед пацієнтів із певним фототипом, співвідносяться із результатами аналізу інших дослідників [191]. Розуміння необхідності оцінки фототипу шкіри лікарями-практиками є прогностичним критерієм у тенденціях розвитку даного дерматозу.

Це вкотре вказує на те, що фактор інсоляції може слугувати тригером до старту неопластичних процесів.

Модифікуючим чинником у виникненні одиничних або множинних СК, на відмінку від фототипу, є навички використання пацієнтами сонцезахисних засобів та тривалість перебування в умовах активного сонячного опромінення протягом року.

Так, при визначенні тісноти зв'язку між кількістю вогнищ ураження та активним УФО шкіри протягом року, отримали $К_п$ =0,58; $К_ч$ = 0,60 для основної групи та $К_п$ =0,57; $К_ч$ = 0,58. Також у даному дослідженні $К_а$ - 0,87; $К_k$ - 0,56 для основної групи та $К_а$ - 0,73; $К_k$ - 0,41 для групи порівняння свідчать, що зв'язок між використанням/не використанням сонцезахисних засобів та численністю вогнищ кератозу є істотним. Таким чином, отримані дані з перевагою асоціації/зв'язку між чисельністю вогнищ СК та екзогенними/набутими факторами, як звичка використовувати фотозахисні засоби та тривалість активного сприйняття шкірою УФО є більш показовими, ніж фототип шкіри. Це спонукає до більш активного впроваження профілактичних заходів щодо надмірного опромінення, подтверджуючи необхідність імплементувати у терапевтичні алгоритми використання сонцезахисних засобів для пацієнтів із І-ІІ фототипом шкіри , що сприятиме гальмуванню розповсюдження кератом та формування множинних вогнищ. Ця тенденція до активного застосування сонцезахисних засобів, починаючи із дитячого віку та формування цього протективного патерну у свідомості населення притаманні для практичної медицини у всьому світі, що підтверджено результатами дослідження [192,193]. Регулярний режим використання сонцезахисних засобів може сприятливо впливати на ризик виникнення та динаміку новоутворень шкіри [194,195].

Локалізація СК на відкритих ділянках тіла та множинність вогнищ може значно погіршувати психологічний стан пацієнтів із зниженням рівня якості життя та самоусвідомлення свого естетичного стану. Більшість авторів також вказують на значний рівень частоти виникнення СК на відкритих до впливу сонячного

опромінення ділянках тіла [196,197]. Хоча присутні поодинокі контраверсійні дані, що піддають сумніву вплив УФ [198].

У дослідженні Alapatt et al. визначали дерматоскопічну та клінічну кореляцію різних варіантів СК. Таким чином, дерматоскопічними критеріями, виявленими у найбільш поширеній його клінічній формі, були комедоноподібні отвори (78,3%), фісури та гребені (60,9%), міліумподібні кісти (60,9%), більш рідкісні знахідки: чіткі межі (56,5%), мережеподібні структури (43,5%), «об'їдені міллю краї» (39,1%) та структури по типу «відбитків пальців» (13%). Наявність міліумподібних кіст є статистично значущими. Найпоширенішими дермоскопічними ознаками чорного папульозного дерматозу були фісури, гребені та комедоноподібні отвори (92,3%), чітке розмежування виявлено у 69,2% випадків. Мережеподібні структури та кордони, ніби «об'їдені міллю» спостерігалися лише у 7,7% випадків. Міліумподібні кісти не були помічені у жодному з досліджуваних випадків. Штукатурний кератоз дерматоскопічно представлений мережеподібними структурами (100%), чітким розмежуванням (88,9%), міліумподібними кістами для 55,6% випадків, а краями «об'їденими міллю» – для 33,3% випадків. Структури по типу «відбитків», фісури, гребені та комедоноподібні отвори не фіксувалися [21].

При клінічно-дерматоскопічному співвідношенні у проведеному дослідженні визначено, що найбільш розповсюдженим патерном для типового клінічного варіанту є комедоноподібні отвори (38,9%), мозговидні структури (31,48%), верукозна поверхня (24,07%) та міліумподібні кісти (22,22%), для плоских СК – відбиток пальця (60%). При ШК було виявлені дерматоскопічні ознаки відбитку пальця та кірки, а при ЧПД – комедоноподібні отвори та мозговидні структури. Статистично значима відмінність між дерматоскопічними ознаками типового та плоского варіантів є достовірною для міліумподібних кіст (χ^2=7,68; $p\leq$ 0,005), відбитку пальця (χ^2=89,39; $p < 0,005$) та кірки (χ^2=18,81; $p< 0,005$).

Такі дерматоскопічні ознаки, як: міліумподібні кісти, відбиток пальця, кірки – достовірно більш часто зустрічаються при типовому клінічному варіанті СК. Отже, дерматоскопія є додатковим діагностичним методом при встановленні клінічної форми новоутворення, оскільки є нерівномірність розподілу

дерматоскопічних патернів залежно від клінічного варіанту СК. Результати даного дослідження в значній мірі співпадають з інформацією Alapatt та співавторів, при цьому визначені і певні відмінності.

УЗД новоутворень було проведено 35 пацієнтам лише основної групи, так як для розробки терапевтичного алгоритму слід враховувати товщину ураження. Середнє значення товщини кератом, які клінічно належать до групи типових складає 0,790 ± 0,304 мм. Для плоского варіанту СК товщина новоутворення представлена 0,673 ± 0,168. Різниця не визначена як статистично значуща. Тому, для вибору методу лікування можна враховувати, що абсолютна величина товщини ураження шкіри у вогнищах СК у розрізі клінічних варіантів не може бути порівняною.

Для СК типовим є не тільки клінічна варіабельність варіантів, але і значне морфологічне різномаїття. Так, досліджувана група представлена акантотичним, папіломатозним, ретикулярним та подразненим типами у різному кількісному та відсотковому розподілі. Акантотичний (55%) та папіломатозний (38,33%) морфотипи є превалюючими. Але не є можливим співвідношення та точна відповідність клінічних варіантів та гістологічних типів. Так, типові СК можуть мати акантотичний, папіломатозний, ретикулярний та подразнений патерни. Враховуючи $К_п$ – 0,32 та $К_ч$ – 0,20 маємо низьку тісноту зв'язку між розподіленням гістологічних типів серед клінічних варіантів. Аналогічні висновки щодо неможливості попереднього визначення морфотипу СК лише за клінічною картиною, були задекларовані і іншими дослідниками [22].

Важливими ланками патогенезу СК залишаються порушення проліферації та диференціювання кератиноцитів. У даному дослідженні, рівень експресії маркеру Ki-67 у осіб із акантотичним (0,11 (0,09; 0,12) %) та папіломатозним (0,09 (0,08; 0,11)%) типами СК значно нижче у порівнянні із зразками здорової шкіри (0,21(0,18; 0,24)%.), що свідчить про низький проліферативний потенціал новоутворень. Так, при порівнянні експресії даного маркеру для акантотичного та папіломатозного типів СК визначено статистично достовірну різницю ($p<0,005$).

Окрім того, зафіксоване підвищення проліферативного потенціалу у подразненому СК, але враховуючи обмежену розповсюдженість цього типу у досліджуваній нами вибірці пацієнтів, статистична оцінка не є релевантною. Але це може бути пояснене наявністю запального інфільтрату.

Окрім того, варто відзначити, що не значний рівень експресії Ki-67 для більшості типів СК може також свідчити і про відсутність ризику злоякісної трансформації новоутворень або формування колізій із більш агресивними пухлинами. За даними окремих досліджень висока експресія Ki-67 є більш типовою для педжетоїдної форми хвороби Бовена, ніж мікроклонального варіанту СК [56].

Рівень експресії Ki-67, як маркеру проліферативної активності, у пацієнтів із акантотичним і папіломатозними типами є значно нижчим, ніж у осіб групи контроля, що може свідчити про відсутність тенденції до злоякісного перебігу дерматозу. Адже чисельні наукові дані стверджують про кореляцію між підвищенням проліферативного маркеру Ki-67 та агресивністю новоутворень [199-201].

Каспази є важливими ферментами апоптозу, які можуть розщеплювати та активувати один одного, тим самим регулюючи та підсилюючи апоптотичні сигнали [103]. Така тканинно-специфічна запрограмована гибель клітин призводить до формування рогового шару, як базису протекторної функції шкіри.

У людини каспази-1, -4 та -5 беруть участь у внутрішньоклітинній активації прозапальних цитокінів IL1 та IL18, тоді як каспази-2, -3, -6, -7, -8, -9 та - 10 спеціалізуються на активації, посиленні та виконанні програми руйнування клітин [107,108]. Як було підтверджено і дослідженнями Eckhart et al., каспаза-14 людини має обмежений розподіл у тканинах та експресується переважно в епідермісі. Її накопичення відбувається у зернистому шарі, активація під час утворення рогового шару in vitro, а продукти розщеплення каспази-14 присутні у нормальному епідермісі та в роговому шарі in situ. Усі ці дані можуть свідчити про те, що саме ці представники каспаз приймають участь у кінцевій диференціації кератиноцитів [104].

Зміни експресії каспази-14 при акантотичному (35,05 (32,82; 36,82)%) і папіломатозному (41,47 (39,68; 42,64)%) типах підвищений у порівнянні із здоровою шкірою (6,21(5,51; 7,24)%.), що може свідчити про порушення кератинізації, яка має місце під час термінального диференціювання епідермоцитів. Порівняння вираженості каспази-14 між вогнищами СК за даними літератури не є можливим у зв'язку з відсутністю таких робіт. Але особливості експресії каспази-14 було визначено для меланоми та запальних дерматозів, таких як псоріаз, атопічний дерматит тощо [202-204]. Також окремо, варто відзначити рівень каспази-14 при змозолілості – цей показник відповідає підвищеній експресії [205]. Таким чином, підвищення рівня експресії цього маркеру може свідчити про стан зроговіння та кератинізації.

Згідно процедури регресійного аналізу показано, що взаємозв'язок між рівнем каспази-14 та виразністю експресії проліферативного маркера Ki-67 у хворих із акантотичним типом найбільш адекватно характеризували модель регресії експоненціального типу (при R= –0.81, R^2=0.65, нормований R^2=0.61; F=14.81, t= –3.87, SE=0.015, p=0.0048), для пацієнтів із папіломатозним типом найбільш адекватно характеризувала модель регресії поліноміального (ступеневого), а саме квадратичного типу (при R= – 0.87, R^2=0.76, нормований R^2=0.67; F=19.21, t= –4.65, SE=0.013, p=0.0031). Отримані в ході регресійного аналізу дані свідчать про відсутній взаємозв'язок між рівнем каспази-14 та виразністю експресії за імуногістохімічною оцінкою показника Ki-67 у хворих контрольної групи (R=0.30, R^2=0.095, нормований R^2= 0.018; F=0.838, t=0.92, SE=0.069, p=0.387).

Дана статистична зворотна спряженість між каспазою-14 та Ki-67 свідчить про пригнічення проліферації на тлі підвищення активності термінального диференціювання і може обґрунтовувати вектори терапевтичної дії топічних засобів. Запропонована нами схема топічного лікування СК передбачає застосування топічного ретиноїду, кератолітику та окиснику.

При співвідношенні отриманого гістологічного результату та дерматоскопічного зображення вогнищ СК, превалюючим патерном для

акантотичного типу є комедоноподібні отвори (51,51%), мозговидні структури (36,36%) та міліумподібні кісти (30,30%), а для папіломатозного типу кератозу – верукозніcть (43,48%), мозговидні структури (30,43%) та кірки (26,09%).

При гістологічно-дерматоскопічному порівнянні звертає на себе увагу статистично достовірна різниця між наступними дерматоскопічними патернами серед акантотчиних і папіломатозних типах СК: комедоноподібні отвори (χ^2=29,59 p<0,005), міліумподібні кісти (χ^2=44,75; p<0,005), мозговидні структури (χ^2=30,11; p< 0,005), краї об'їдені міллю (χ^2=217,47; p< 0,005), верукозна поверхня (χ^2=41,09; p< 0,005), бруківка (χ^2=122,98; p< 0,005) та наявність кірки (χ^2=54,95; p< 0,005).

При аналізі варіації дерматоскопічних ознак серед акантотичного та папіломатозного патернів СК із найбільш вираженими порушеннями диференціювання та проліферації, розповсюдженими патернами є комедоноподібні отвори (23,33%), мозговидні структури (21,11%), верукозна поверхня (14,44%), міліумподібні кісти (13,33%) та кірки (11,11%). За даними клініко-гістологічної кореляції дослідження Alapatt et al., у найбільш поширеному варіанті СК були виявлені папілломатоз (78,30%), пігментація (73,90%), рогові кісти (65,20%), акантоз та гіперкератоз (56,50%). Наявність рогових кіст була статистично значущою. Гістопатологічними ознаками, виявленими при чорному папульозному дерматозі, були папіломатоз та пігментація (84,6%), акантоз та гіперкератоз (53,8%). Рогові кісти спостерігалися лише в 7,7% випадках. У зразках штукатурного кератозу виявили пігментацію, яка була присутня в 100% випадків, рогові кісти (55,6%), акантоз, гіперкератоз (44,4%) та папіломатоз у 22,2% випадків. Загалом найпоширенішими патогістологічними критеріями себорейного кератозу є пігментація (78%), папіломатоз (68%), акантоз (56%), гіперкератоз (54%) та наявність рогових кіст (44%) [21].

Окрім того, було проаналізовано, чи реагує УЗД шкіри на різні гістологічні типи СК. Варто відзначити, що спостерігаються особливості співвідношення патоморфологічного патерну СК та його товщини на ультразвукових сканограмах. Враховуючи співвідношення між результатами УЗД та морфотипами, можливо зробити висновок, що явища акантозу, гіперкератозу та наявність рогових кіст у

межах гістологічного дослідження супроводжуються потовщенням новоутворень більше 0,7 мм за даними ультразвукового сканування.

Статистичний аналіз із застосуванням процедури регресійного аналізу та діаграм розсіювання взаємозв'язку між рівнем каспази-14 та виразністю експресії Кі-67 визначив достовірну різницю (p<0,05) в групах пацієнтів із акантотичним та папіломатозними типами. Встановлено, що активація термінального диференціювання із зростанням рівня експресії каспази-14, гальмує проліферацію у базальних шарах епідермісу, що супроводжується зниженням рівня Кі-67.

Проведена оцінка розподілу дерматоскопічних ознак у кератомах із порушеннями на рівні термінального диференціювання та клітинної проліферації. Майже третина дерматоскопічних патернів серед групи СК із порушеними проліферативною активністю та диференціюванням клітинного пулу, представлені комедоноподібними отворами (23,33%). Значною варіабельністю також характеризуються такі ознаки як мозговидні структури (21,11%), верукозна поверхня (14,44%), міліумподібні кісти (13,33%) та кірка (11,11%). У меншій мірі фіксуються при дерматоскопічному дослідженні – відбиток пальця та бруківка (5,55%), краї об'їдені міллю (3,33%), судини «шпильки» (2,22%).Таким чином, можна стверджувати, що кератоми з порушенням процесів проліферації та зроговіння є більш типовими для акантотичного та папіломатозного морфологічного типів СК, дерматоскопічні аспекти яких у більшості представлені комедоноподібними отворами, мозговидними структурами, верукозною поверхнею, міліумподібними кістами та кірками.

При порівнянні товщини СК, базуючись на клінічному класифікуванні вогнищ, визначено відсутність статистично достовірної різниці між типовими та плоскими СК (p>0,05). У той же час при аналізі товщини кератом та їх групування за гістологічною приналежністю, може бути статистично достовірно підтверджено (p<0,05) для папіломатозного, акантотичного та ретикулярного типів. Таким чином, клінічні паралелі є у меншій мірі співпорівняними у критеріях дерматоскопічних ознак та товщини СК. Тоді як гістологічні особливості є більш

показовими у розподіленні дерматоскопічних патернів між морфотипами та товщиною новоутворення.

Усім пацієнтам основної групи (n=60) було запропоновано використання топічних засобів для лікування СК. Враховуючи клініко-морфологічні особливості кератом у вигляді наявності гіперкератозу, що супроводжувалося змінами у проліферативному циклі та термінальному диференціюванні при морфологічному дослідженні, було запропоновано унікальну комбіновану схему лікування пацієнтів із СК. Використовуючи послідовно місцеві лікарські форми, можна вплинути на можливі патогенетичні ланки розвитку СК. Таким чином, при гіперкератотичних нашаруваннях було використано 5% саліцилову мазь. Для нормалізації проліферативного потенціалу та термінального диференціювання було застосовано топічний ретиноїд. Завершальним етапом у видаленні новоутворення стала хімічна деструкція кератом після нанесення 30% розчину перекису водню.

Початок першого етапу терапії ознаменувався застосуванням топічного ретиноїду адапалену та кератолітику – 5% саліцилової мазі. На 14 день застосування цих засобів клінічне стоншення вогнищ до рівня PLA 1-2 було зафіксовано для більшості СК – 37(61,7%). Тоді як, 23 (38,3%) вогнища взагалі не зазнали змін після першого етапу топічної терапії. При оцінці залежності гістологічних морфотипів та рівня стоншення новоутворення, визначено, що усі папіломатозні СК зазнали змін з переходом на ступінь нижче у межах оціночної шкали PLA. Для акантотичного патерну відзначено зміни у 42,42 %. Повторне УЗД лише у 25 (71,43%) кератомах зафіксувало зменшення товщини новоутворення, у свою чергу 10 випадків (28,57%) не зазнали суттєвих змін. За результатами сканування: 7 (36,8%) представників акантотичного типу, усі подразнені та ретикулярні (100%) – зовсім не відповіли на топічну терапію ретиноїдами та кератолітиками ($U=205,0$; $p<0.05$). На момент переходу до другого етапу лікування СК середня товщина для папіломатозного типу становить – 0,850±0,043 мм, тоді як для акантотичного, ретикулярного та подразненого 0,560±0,034мм, 0,479± 0,044 мм та 0,444 мм відповідно.

При оцінці ефективності нанесення 1-го циклу окиснику, 5 представників папіломатозного типу СК зазнали змін у межах переходу до PLA0; 18 СК даного типу відповідають PLA1 (78,2%) серед усіх представників папіломатозного патерну; 16 (48,48%) представників кератозу із акантотичним профілем також демонструють позитивну відповідь на лікування окисником вже після першого циклу нанесення, тоді як 5 (15,15%) кератом залишаються на рівні PLA 1, а 12 (36,36%) вогнищ – PLA 2. Ретикулярний та подразнений залишились без змін. Після 2-го циклу використання окиснику очищення шкіри стало більш показовим та склало 36 (60%) кератом, розподіл за морфотипом відповідав 16 СК папіломатозного типу, 19 – акантотичного та 1 ретикулярного. Отримані результати корелюють із даними інших дослідників при використанні хімічного деструктанта – перекису водню. Повне очищення або майже повна відсутність вогнищ СК при використанні 40% окиснику двічі з інтервалом у 2 тижні та фінальною оцінкою клінічної картини на 106 день становили 65% у ділянці обличчя (проти 10% нейтрального засобу), 46% - при розташуванні на тулубі (проти 5%) та 38% – на кінцівках (проти 9%) [147]. Дослідження DuBois et al. мало на меті порівняння ефективності топічного перекису водню в різних концентраціях після дворазового використання розчинника (1 та 22 день). Таким чином, на 106 день 60% та 46% осіб, які застосовували 40% та 32,5% розчин відповідно демонстрували очищення шкірних покривів на рівні PLA0. PLA1 було зареєстровано у 68% та 62% пацієнтів із локалізацією СК на обличчі при нанесенні окиснику у вищезазначених концентраціях [148].

У порівнянні з аналогічним відсотком окиснику, отримані нами дані є більш ефективними. У своїй праці Suvarna et al. зазначили про ефективність 30% розчину перекису водню у 25 досліджуваних СК, що загалом склало 49%. Тоді як 5 кератом продемонстрували незадовільний результат [152]. Таку різницю можна пояснити тим, що у попередній роботі ефективність демонструвалась після однократної сесії нанесення окиснику, а не в результаті застосування комбінованої, циклової схеми топічного лікування.

Моделюючи залежність тривалості нанесення окиснику та анамнестично-дерматоскопічно-морфологічних характеристик пацієнта та новоутворення, за допомогою множинного регресійного аналізу визначили гістологічний патерн як превалюючий при прогнозуванні тривалості застосування окиснику. У результаті проведення регресійного аналізу отримали наступну модель:$y= 5{,}31+1{,}98x_4$. У цій формулі такі перемінні: Y – тривалість місцевого нанесення окиснику ;X4 – патоморфологічний варіант СК. Модель має достатні показники значущості (R-квадрат- 0.83, значимість F- значно менше 0,05). Окрім того, за результатами регресійного множинного аналізу також можливим є визначення кількості циклів нанесення кератом в залежності від товщини новоутворення та гістологічного типу.

За результатами фінального використання 30% розчину перекису водню серед загальної кількості пацієнтів основної групи – 39 (65%) пацієнтам було достатньо одного циклу використання окиснику, що тривав протягом 5 днів. Тоді як 21 (35%) хворий потребував додаткового нанесення розчину протягом 2 – 5 діб до формування кірки та подальшого повного регресу вогнищ. При розподілі всіх пацієнтів, до групи з нанесенням топічного окиснику протягом 1 циклу було включено осіб, які використовували засіб протягом 5-6 днів. Тривалість ≥ 7-10 днів характеризувалось відбором пацієнтів до 2 підгрупи.

Важливого значення набуває і товщина СК за даними УЗД. Так, середня товщина кератом, які потребували 2-х циклів нанесення окиснику– 0,901± 0,289мм, тоді як для 1 було достатньо – 0,683±0,265 мм. Модель логістичної регресії також підтверджує це твердження, адже чим товща СК, тим більша ймовірність використання 2-х циклів нанесення окиснику.

Логістична регресійну модель описує ймовірність проведення лікування СК тільки із застосуванням 1-го або 2-х циклів нанесення окиснику та товщини кератоми в мм при УЗД.

Модель має вигляд

$$y = \frac{1}{1 + e^{2.54 - 2.86x}}$$

де, х- товщина кератоми (мм), у- ймовірність. Чутливість 47% ; специфічність 85%.

Проведено також дискримінантний аналіз між групами 20 пацієнтів, яких лікували з використанням 1 циклу нанесення окиснику та 15 пацієнтів, у яких лікування СК проводили із застосуванням 2-циклової терапії. Перемінними ознаками виступили гістологічний тип (1- акантотичний, 2-папіломатозний, 3-ретикулярний) та товщина неоплазії у мм. Коефіцієнтами для перемінних стали -2,06 та – 2,44 відповідно до попереднього розподілу перемінних, де перемінна 1 – гістологічний тип, а перемінна 2 – товщина СК. Константа відповідає значенню 2,99.

Таким чином, можна вирахувати оцінку дискримінантної функції для кожного пацієнта обох груп: Вибір терапії = 2,99 -2,06* гістологічний тип+ (-2,44 * товщина СК). Якщо показник більше 0, то обираємо терапію, що передбачає додаткове нанесення окиснику, що збільшує тривалість лікування та входить в межі 2 циклу терапії від 7 до 10 днів загального застосування перекису, якщо показник менше 0 – достатнім є застосування 1 циклу нанесення окиснику, протягом 5-6 днів (точність – 97%).

Таким чином, використання комбінованої схеми лікування, що включає послідовне нанесення ретиноїду, кератолітику та окиснику є ефективною альтернативою до інвазивного видалення СК. Щадне відношення до шкірних покривів при користуванні місцевими лікарським формами підтверджуються мінімальними або взагалі відсутністю вторинних змін на шкірі. Попередній етап нанесення ретиноїду у схемі не асоціювався з виникненням еритеми, подразнення чи інших ознак дерматиту. Аналізуючи результати топічного лікування, тільки 13 пацієнтів (21,66%) І групи мали вторинні зміни на шкірі у вигляді гіпопігментації. У той же час 26 (86,66%) пацієнтів ІІ групи після фізичної деструкції СК мали небажаний результат після видалення у вигляді рубцевих змін ((χ^2=31,82, $p<0,001$, OR= 0,043, 95 % CI=0,01 – 0,15). Такі результати можна співставити із світовими даними. Адже відзначено, що після використання навіть 40% перекису водню найпоширенішими негайними реакціями при застосуванні перекису водню були еритема, печіння та набряки, які протягом тижня зникали. Залишкові реакції, такі як диспігментація та рубцювання, найменше були виражені на шкірі обличчя, тоді

як на інших ділянках тіла також були мінімальними [146-148]. Дослідження Kao et al. повідомляє, що застосування окиснику знижує ризик пігментних змін після лікування та не є агресивним середником [149].

Визначена тактика лікування повинна бути не тільки ефективною, але і комфортною для пацієнта. Велике значення у цьому аспекті займає комплаєнс у відносинах лікар-хворий. Тому, нами було обраховано анкетні дані пацієнтів стосовно зміни їх якості життя (DLQI) після застосування інвазивної та топічної схеми лікування. За результатами цього розрахунку визначено, що пацієнти основної групи отримали показник 5(4;6), тоді як при видаленні електрокоагуляції 7 (6;9). Окрім того, ця відмінність при аналізі опитувальника стосовно дерматологічної якості життя між цими групами є статистично значимою ($U=373,5$; $p<0,05$). Варто зазначити, що не було зафіксовано рецидивів новоутворень протягом 1-го року спостереження за пацієнтами, які використовували топічний комбінований алгоритм лікування.

Таким чином, запропонована нами схема лікування СК є не тільки патогенетично обґрунтованою та ефективною клінічно, але і забезпечує високий рівень комфортності у застосуванні. Актуальним залишається аспект можливості самостійного використання такої комбінації у домашніх умовах та контролю за динамікою лікування дистанційно. Останнє є важливою передумовою в умовах пандемії або військового часу з відсутністю можливості офлайн консультацій та відвідувань лікаря.

ВИСНОВКИ

Розповсюдженість себорейного кератозу в популяції, значний вплив на якість життя, використання інвазивних методик в лікуванні – роблять актуальним пошук нових терапевтичних алгоритмів вирішення даної проблеми.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування й пропозиції практичного вирішення наукового завдання – оптимізація зовнішнього лікування себорейного кератозу з урахуванням клінічних, інструментальних (дерматоскопічних, ультразвукових), морфологічних та імуногістохімічних особливостей. Комплексний діагностичний алгоритм передбачає повний аналіз отриманих даних та призначення терапевтичної методики із застосуванням топічного ретиноїду, кератолітику та окиснику з оцінкою ефективності терапії.

1. Встановлено переважне значення екзогенних модифікуючих факторів – тривалої активної інсоляції більше, ніж 2 тижні/рік (помірна тіснота зв'язку - $К_п$ =0,58; $К_ч$ = 0,60), відсутності фотозахисту (істотний зв'язок - $К_а$ = 0,87, $К_к$ = 0,56) на розвиток множинних кератом, у порівнянні з ендогенними (фенотипічними) чинниками (тіснота зв'язку – $К_п$ = 0,51, $К_ч$ = 0,50). Доповнено літературні дані стосовно не виразного зв'язку між клінічними варіантами та гістологічними типами себорейного кератозу ($К_п$ = 0,32 та $К_ч$ = 0,20).

2. Шляхом імуногістохімічного дослідження встановлено порушення диференціації, кератинізації у вигляді підвищеної експресії маркеру каспаза-14 та зниженої – Кі-67, що свідчить про активацію термінального диференціювання на тлі гальмування проліферації базальних кератиноцитів. Взаємозв’язок між рівнем каспази-14 та виразністю експресії проліферативного маркера Кі-67 найбільш виразно представлений у пацієнтів з акантотичним та папіломатозним морфотипами (p=0,0048 та p=0,0031 відповідно).

3. Доповнено та уточнено дані щодо зв'язку між дерматоскопічними патернами та гістологічними ознаками морфотипів. Визначено достовірність різниці між такими патернами як комедоноподібні отвори (p<0,005), мозговидні структури (p<0,005), міліумподібні кісти (p<0,005), краї об'їдені міллю (p<0,005), верукозна поверхня (p<0,005), бруківка (p<0,005) та кірка (p<0,005) між

акантотичним та папіломатозним типами. Типовими дерматоскопічними критеріями акантотичного типу є комедоноподібні отвори, мозговидні структури, міліумподібні кісти, для папіломатозного – верукозна поверхня, мозговидні структури та кірки.

4. Виявлені особливості дерматоскопічної діагностики різних гістологічних типів себорейного кератозу у поєднанні з результатами ультразвукового дослідження, що також дозволяє отримати дані стосовно морфотипів (товщина папіломатозного та акантотичного типу - 0,986 ± 0,176 мм ; 0,686 ± 0,272 мм відповідно; $p<0,005$), так і визначити тривалість терапії (2 цикли нанесення окиснику при товщині кератоми 0,901± 0,289 мм, 1 цикл - 0,683±0,265; $p<0,005$).

5. Запропоновано індивідуалізовану схему неінвазивного видалення себорейних кератом із застосуванням топічного ретиноїду адапалену, 5% саліцилової мазі та окиснику 30% розчину перекису водню. Оцінено ефективність терапії шляхом аналізу клінічної картини (регрес 60% вогнищ себорейного кератозу), зниження частоти вторинних змін шкіри (пігментації або рубцювання) ($p<0,001$), відсутності рецидивів протягом року та задоволенням якості життя, що підтверджується оцінкою DLQI та достовірною її різницею у порівнянні з інвазивним методом ($p<0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів із себорейним кератозом рекомендовано при зборі анамнезу приділяти увагу тривалості перебування на сонці, активності використання фотозахисту, визначенню не лише клінічного варіанту, а, в більшій мірі, гістологічного морфотипу.

2. Дерматоскопічне обстеження допомагає не лише у встановленні діагнозу, але й дозволяє отримати критерії різних морфотипів. Встановлено, що комедоноподібні отвори, мозговидні структури, міліумподібні кісти спостерігаються переважно при акантотичному типі, верукозна поверхня, мозговидні структури та кірки – при папіломатозному.

3. Допоміжним методом діагностики можна вважати ультразвукове дослідження шкіри, яке в залежності від товщини нововутворення (0,986 ± 0,176 мм – папіломатозний тип; 0,686 ± 0,272 мм - акантотичний тип) націлює лікаря на проведення 1 або 2 циклів терапії окисником.

4. Для терапевтичної корекції себорейного кератозу розроблена схема терапії із застосуванням топічного ретиноїду, 5% мазі саліцилової кислоти та окиснику – 30% розчину перекису водню – з можливістю індивідуального розрахунку тривалості лікування (0,683±0,265 мм – 1 цикл, 0,901± 0,289 мм – 2 цикли).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology/Bickers D.R. et.al. *J Am Acad Dermatol.* 2006. Vol.55, Iss. 3. P. 490-500. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.05.048.

2. Braun R.P., Ludwig S., Marghoob A.A. Differential Diagnosis of Seborrheic Keratosis: Clinical and Dermoscopic Features. *J Drugs Dermatol.* 2017. Vol.16, Iss.9. P.835-842.

3. Gill D., Dorevitch A., Marks R. The prevalence of seborrheic keratoses in people aged 15 to 30 years: is the term senile keratosis redundant. *Archives of Dermatology*.2000. Vol.136, No 6.P.759–762. https://doi.org/10.1001/archderm.136.6.759.

4. Verrucous melanoma masquerading as a seborrheic keratosis/Tran P.T.et al. *Dermatol Online J.* 2019. Vol.25, Iss. 2. 13030/qt1m07k7fm.

5. Characterizing Malignant Melanoma Clinically Resembling Seborrheic Keratosis Using Deep Knowledge Transfer/ Spyridonos P., et al. *Cancers (Basel)*. 2021. Vol.13, Iss 24.P. 6300. https://doi.org/10.3390/cancers13246300.

6. Seborrheic keratosis-like melanoma: a diagnostic challenge/Janowska A. et al. *Melanoma Res*. 2021. Vol.31, Iss.5.P.407-412. https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000756.

7. Flordelis J.O., Shen Y.C., Wu Y.H. Basaloid tumors arising from seborrheic keratosis: Malignant basal cell carcinoma or benign basaloid follicular hamartomatous proliferation? *J Cutan Pathol*. 2020. Vol. 47, Iss, 3.P.207-218. https://doi.org/10.1111/cup.13607.

8. Factors related to the evolution of quality of life in patients with cervicofacial non-melanoma skin cancer/ García-Montero P. et al. *Support Care Cancer*. 2021. Vol.29, Iss.9. P. 5187-5195. https://doi.org/10.1007/s00520-021-06087-y.

9. Burdon-Jones D, Thomas P, Baker R. Quality of life issues in nonmetastatic skin cancer. *Br J Dermatol*. 2010. Vol.162, Iss.1.P.147-51. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09469.x.

10. Improved detection reveals active β-papillomavirus infection in skin lesions from kidney transplant recipients. Borgogna C. et al. *Mod Pathol.* 2014.Vol. 27. P. 1101–1115. https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.240.

11. Relationship between α-genus human papillomavirus and non-genital seborrheic keratosis: Report of new cases and updated review. Nellessen T.et al. *J Cosmet Dermatol*. 2022. https://doi.org/10.1111/jocd.14759.

12. Balin A. K. Seborrheic Keratosis. *Medscape*: web site. URL: https://emedicine.medscape.com/article/1059477-overview#a7 (accessed 14.09.2021)

13. Pérez L.L., Bashline B. Skin Cancer: Prevention. *FP Essent*. 2019. Vol. 481.P. 28-31.

14. Association Between Perceived Skin Cancer Risk Reduction and Sunscreen Use. Sharma T.R. et al. *Dermatol Surg*. 2020. Vol. 46, Iss.7.P. 885-889. https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002126.

15. Eskata® (Hydrogen Peroxide 40%)-A Treatment for Seborrheic Keratosis.Gupta A.K. et al. *Skinmed* . 2019. Vol. 17, Iss.4.P.268-270

16. Robertson S, Franko J. Hydrogen Peroxide 40% (Eskata) for Seborrheic Keratosis. *Am Fam Physician*. 2019. Vol.100, Iss.10.P.643-644.

17. Keaney T. Eskata (40% Hydrogen Peroxide Solution) for the Treatment of Seborrheic Keratoses. *J Drugs Dermatol*. 2019 . Vol.18, Iss, 7.P. s172.

18. Hydrogen Peroxide 40% for the Treatment of Seborrheic Keratoses. Funkhouser C.H. et al. *Ann Pharmacother*. 2021. Vol. 55, Iss. 2 .P.216-221. https://doi.org/10.1177/1060028020941793.

19. Herron M.D., Bowen A.R., Krueger G.G. Seborrheic keratoses: a study comparing the standard cryosurgery with topical calcipotriene, topical tazarotene, and topical imiquimod. *Int J Dermatol*. 2004. Vol. 43, Iss.4. P. 300-2. https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02282.x.

20. Seborrheic keratosis in the Korean males: causative role of sunlight/ Kwon O.S. et al. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*.2003. Vol.19, Iss. 2. P.73-80. https://doi.org/10.1034/j.1600-0781.2003.00025.x.

21. Alapatt G. F., Sukumar D., Bhat M.R. A clinicopathological and dermoscopic correlation of seborrheic keratosis. *Indian Journal of Dermatology*. 2016. Vol.61, No 6. P.622–627. https://doi.org/10.4103/0019-5154.193667.

22. Seborrheic keratosis: current state of the problem/ Myroshnychenko M.S. et al. *Wiad Lek*. 2022. Vol. 75, Iss, 1 pt 2 .P.172-175.

23. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer/ Kennedy C. et.al. *J Invest Dermatol*. 2003. Vol. 120. Iss. 6. P.1087-93. https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12246.x.

24. Hafner C., Vogt T. Seborrheic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008. Vol. 6, Iss.8.P. 664-77. https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2008.06788.x.

25. Genetic alterations in seborrheic keratosis/ Heidenreich B. et al. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, Iss. 22.P. 36639-36649. https://doi.org/10.18632/oncotarget.16698.

26. Activating mutations of the tyrosine kinase receptor FGFR3 are associated with benign skin tumors in mice and humans/ Logié A. et al. *Hum Mol Genet*. 2005. Vol.14, Iss. 9. P.1153-60. https://doi.org/10.1093/hmg/ddi127.

27. Eswarakumar V.P., Lax I., Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors.*Cytokine Growth Factor Rev*. 2005. Vol.16, Iss.2. P.139-49. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.01.001.

28. FGFR3 mutations in seborrheic keratoses are already present in flat lesions and associated with age and localization/ Hafner C. et al. *Mod Pathol*. 2007. Vol. 20, Iss.8. P. 895-903. https://doi.org/10.1038/modpathol.3800837.

29. Hafner C., Hartmann A., Real F.X., Hofstaedter F. Spectrum of FGFR3 mutations in multiple intraindividual seborrheic keratoses. *J Invest Dermatol*. 2007. Vol.127, Iss.8. P.1883-5. https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700804.

30. Cheong K.A., Lee A.Y. Guanine Deaminase Stimulates Ultraviolet-induced Keratinocyte Senescence in Seborrhoeic Keratosis via Guanine Metabolites. *Acta Derm Venereol*. 2020. Vol.100, Iss.8. P. adv00109. https://doi.org/10.2340/00015555-3473.

31. Upregulated Guanine Deaminase Is Involved in Hyperpigmentation of Seborrheic Keratosis via Uric Acid Release/ Cheong K.A. et al. Y.*Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, Iss.22. P.12501. https://doi.org/10.3390/ijms222212501.

32. Somatic FGFR3 and PIK3CA mutations are present in familial seborrhoeic keratoses/ Hafner C. et al. *Br J Dermatol*. 2008. Vol. 159, Iss.1. P. 214-7. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08626.x

33. Biological roles of APP in the epidermis/ Herzog V. et al. *Eur J Cell Biol*. 2004. Vol. 83, Iss. 11-12. P.613-24. https://doi.org/10.1078/0171-9335-00401.

34. Overexpression of Amyloid Precursor Protein Promotes the Onset of Seborrhoeic Keratosis and is Related to Skin Ageing/ Li Y. et al. *Acta Derm Venereol*. 2018. Vol. 98. Iss.6. P. 594-600. https://doi.org/10.2340/00015555-2911.

35. Harden M.E., Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017. Vol. 772. P. 3-12. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.002.

36. Immunity to commensal papillomaviruses protects against skin cancer/ Strickley J.D. et al. *Nature*. 2019 Vol. 575, Iss.7783. P.519-522. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1719-9.

37. Lee E.S., Whang M.R., Kang W.H. Absence of human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratosis. *J Korean Med Sci*. 2001. Vol. 16, Iss, 5.P. 619-22. https://doi.org/10.3346/jkms.2001.16.5.619.

38. Detection and sequences of human papillomavirus DNA in nongenital seborrhoeic keratosis of immunopotent individuals/ Gushi A. et al. *J Dermatol Sci*. 2003. Vol. 31, Iss.2. P.143-9. https://doi.org/10.1016/s0923-1811(03)00002-1.

39. Detection of human papillomavirus DNA in nongenital seborrhoeic keratoses/ Tsambaos D. et al. *Arch Dermatol Res.* 1995. Vol. 287, Iss.6. P. 612-5. https://doi.org/10.1007/bf00374085.

40. Noiles, K. Are All Seborrheic Keratoses Benign? Review of the Typical Lesion and Its Variants. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2008. Vol 12, No 5.P. 203–210. https://doi.org/10.2310/7750.2008.07096.

41. Nwabudike L.C., Tebeica T., Tatu A.L. Nodular, ulcerated seborrhoeic keratosis. *Clin Exp Dermatol*. 2020. Vol.45, Iss.5.P.602-604. https://doi.org/10.1111/ced.14172

42. Xiao A., Muse M.E., Ettefagh L. Dermatosis Papulosa Nigra. *In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL),* 2022. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534205/. (accessed 14.09.2021)

43. Dermatosis papulosa nigra: a clinically and histopathologically distinct entity/ Metin S.A. et al. *Clin Dermatol*. 2017. Vol. 35, Iss. 5. P. 491-496. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.06.001.

44. Inverted follicular keratosis: Dermoscopic and reflectance confocal microscopic features/ Armengot-Carbo M. et al. *Dermatology*. 2013. Vol. 227. P. 62-6.

45. Inverted follicular keratosis successfully treated with imiquimod/ Karadag A.S. et al. *Indian Dermatol Online J*. 2016. Vol. 7, Iss.3. P.177-9. https://doi.org/10.4103/2229-5178.182354.

46. Mehregan D.R., Hamzavi F., Brown K. Large cell acanthoma. *Int J Dermatol.* 2003. Vol.42, Iss.1. P. 36-9. https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2003.01587.x.

47. Huther M., Cribier B. Anatomoclinical study of large-cell acanthoma. *Ann Dermatol Venereol*. 2016. Vol. 143, Iss.2. P. 118-23. https://doi.org/10.1016/j.annder.2015.10.589.

48. Fraga G.R., Amin S.M. Large cell acanthoma: a variant of solar lentigo with cellular hypertrophy. *J Cutan Pathol.* 2014. Vol. 41, Iss.9. P. 733-9. https://doi.org/10.1111/cup.12369.

49. Clinical and Dermoscopic Features of Lichenoid Keratosis: A Retrospective Case Study/ Gori A. et al. *J Cutan Med Surg*. 2018. Vol. 22, Iss. 6. P.561-566. https://doi.org/10.1177/1203475418786213.

50.Morgan M.B., Stevens G.L., Switlyk S. Benign lichenoid keratosis: a clinical and pathologic reappraisal of 1040 cases. *Am J Dermatopathol*. 2005. Vol. 27, Iss.5.P. 387-92. https://doi.org/10.1097/01.dad.0000175533.65486.84.

51. Dermoscopic Clues for Diagnosing Melanomas That Resemble Seborrheic Keratosis/ Carrera C. et.al. *JAMA Dermatol*. 2017. Vol.153, Iss, 6.P.544-551. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.0129.

52. Minagawa A. Dermoscopy-pathology relationship in seborrheic keratosis. *J Dermatol*. 2017.Vol.44m Iss. 5 .P.518-524. https://doi.org/10.1111/1346-8138.13657.

53. Wen-Rui L., Lin L. Seborrheic keratosis in a young woman, a mimicker of keratoacanthoma. *International Journal of Dermatology and Venereology*.2019 Vol.3, Iss. 2. P.116-117. https://doi.org/10.1097/JD9.0000000000000006.

54. Differential Diagnosis and Management on Seborrheic Keratosis in Elderly Patients/ Moscarella E. et al. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021 Vol. 14. P. 395-406. https://doi.org/10.2147/CCID.S267246.

55. Carrera C. The Many Faces of Seborrheic Keratosis. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019. Vol.110, Iss.5.P. 338. https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.12.005.

56. Seborrheic keratosis of the cheek simulating squamous cell carcinoma/ Opoko U. et al. *Int J Surg Case Rep*. 2021. Vol. 84.P.106175. https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106175.

57. Chen T.Y., Morrison A.O., Cockerell C.J. Cutaneous malignancies simulating seborrheic keratoses: An underappreciated phenomenon? *J Cutan Pathol*.2017. Vol.44, Iss. 9. P.747-748. https://doi.org/10.1111/cup.12975.

58. Seborrhoeic keratosis and malignancy: collision tumour or malignant transformation?/ Vun Y. et al. *Australas J Dermatol*.2006.Vol.47, Iss.2.P.106-108. https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2006.00242.x.

59. Basal Cell Carcinoma Arising within Seborrheic Keratosis/ Bedir R. et al. *J Clin Diagn Res*. 2014. Vol. 8, Iss. 7. P. YD06-7. https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8665.4604.

60. Collision tumor: pigmented Bowen's disease and seborrheic keratosis/ Fernandes K.A.P. et al. *An Bras Dermatol*. 2018. Vol.93, Iss.5.P.737-739. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187117.

61. The Usefulness of Dermoscopy for the Recognition of Malignant Collision Tumors/ Zaballos P. et al. *Dermatology*. 2022. Vol.238. Iss.1. P.132-139. https://doi.org/10.1159/000514583.

62. Basal Cell Carcinoma Arising within Seborrheic Keratosis/ Lee C.Y. et al. *Ann Dermatol*. 2019. Vol.31(Suppl).P.S29-S31. https://doi.org/10.5021/ad.2019.31.S.S29.

63. Merkel cell carcinoma with seborrheic keratosis: A unique association/ Anand M.S. et al. *Indian J Pathol Microbiol*. 2018. Vol.61, Iss,1.P.101-102. https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_659_16.

64. Oka M, Yamamoto Y, Fujii M. Transformation of Seborrheic Keratosis into Bowenoid Actinic Keratosis via Three Steps of Histological Change in a Patient with Rheumatoid Arthritis Treated with Multiple Immunosuppressants. *Case Rep Dermatol*. 2020. Vol.12, Iss.1.P.19-24. https://doi.org/10.1159/000505530.

65. Cimpean I., Theate I., Vanhooteghem O. Seborrheic keratosis evolution into squamous cell carcinoma: A truly modified sun-related tumor? A case report and review of the literature. *Dermatol Reports*. 2019 Vol. 11, Iss.1.P.7999. https://doi.org/10.4081/dr.2019.7999.

66. Ishikawa M., Ohashi T., Yamamoto T. Secondary Ossification Associated with Seborrheic Keratosis Adjacent to Basal Cell Carcinoma. *Indian J Dermatol*. 2018. Vol.63, Iss.4.P.357-359. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_54_16

67. Karadag A.S., Parish L.C. The status of the seborrheic keratosis. *Clin Dermatol*. 2018. Vol.36, Iss.2.P.275-277. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.011.

68. Pigmented eccrine poroma on the palm mimicking seborrheic keratosis: Dermoscopic findings and a review of reported cases/ Shimano M. et al. *Australas J Dermatol*. 2021. Vol.62, Iss.3. P. e477-e479. https://doi.org/10.1111/ajd.13661.

69. Diep D., Calame A., Cohen P.R. Morphologic Mimickers of Seborrheic Keratoses: Cutaneous Lesions Masquerading as Seborrheic Keratoses. *Cureus*. 2021. Vol.13, Iss.10. P. e18559. https://doi.org/10.7759/cureus.18559.

70. Laimer M., Kraus L., Zelger B. Verrucous seborrheic keratosis with keratoacanthoma-like features, a pitfall in differential diagnosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015. Vol.13, Iss. 9.P.911-3. https://doi.org/10.1111/ddg.12638.

71. Clinical and Histopathological Characteristics of Tumors Arising in Seborrheic Keratosis: A Study of 1365 Cases/ Ye Q. Et al. *Ther Clin Risk Manag*. 2021.Vol. 17.P.1135-1143. https://doi.org/10.2147/TCRM.S316988.

72. Bowling J. Diagnostic dermoscopy.The illustrated guide, 1st edition : John Wiley & Sons, Ltd, 2011.P.160.

73. Dermoscopy.The Essential/ Soyer H.P. et al. 2nd edition. Elsevier Saunders, 2012. P.232.

74. Evaluation of dermoscopic algorithm for seborrhoeic keratosis: a prospective study in 412 patients/ Lin J. et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.2013.Vol.28, Iss.7.P.957-962. https://doi.org/10.1111/jdv.12241.

75. Dermatoscopy and Reflective Confocal Microscopy for Facial Seborrheic Keratosis, Verruca Plana, and Nevus Pigmentosus/ Lu Q. et al. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021. Vol. 30, Iss. 4.P.450-454. https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.04.450

76. Unusual Dermoscopic Patterns of Seborrheic Keratosis/ Squillace L. et al. *Dermatology*. 2016. Vol. 232, Iss. 2.P.198-202. https://doi.org/10.1159/000442439

77. Pigmented seborrheic keratosis showing starburst pattern/ Minagawa A. et al. *J Am Acad Dermatol*. 2016. Vol.75, Iss.1. P. e11-3. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.048

78. Cloudy and starry milia-like cysts: how well do they distinguish seborrheic keratoses from malignant melanomas? / Stricklin S.M. et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011.Vol. 25, Iss.10.P.1222-4. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03920.x.

79. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma/ Menzies S.W. et.al. *Arch Dermatol*. 2008.Vol. 44, Iss. 9.P.1120-7. https://doi.org/10.1001/archderm.144.9.1120.

80. Gülseren D., Hofmann-Wellenhof R. Evaluation of dermoscopic criteria for seborrheic keratosis on non-polarized versus polarized dermoscopy. *Skin Res Technol*. 2019. Vol. 25, Iss.6. P. 801-804. https://doi.org/10.1111/srt.12721.

81. Polymorphic Vessels-Think About Seborrheic Keratosis/ Deinlein T. et al. *Dermatol Pract Concept*. 2020. Vol.10, Iss.4. P. e2020090. https://doi.org/10.5826/dpc.1004a90.

82. Dermoscopy of inverted follicular keratosis: study of 12 cases/ Llambrich A. et al. *Clin Exp Dermatol*. 2016. Vol. 41, Iss.5. P. 468-73. https://doi.org/10.1111/ced.12832.

83. Accuracy of dermoscopic criteria for the differential diagnosis between irritated seborrheic keratosis and squamous cell carcinoma/ Papageorgiou C. et al. *J Am Acad Dermatol*. 2021. Vol.85, Iss.5 .P.1143-1150. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.019.

84. Dermoscopy of inflamed seborrheic keratosis: A great mimic of malignancy/Álvarez-Salafranca M. et al. *Australas J Dermatol*. 2022. Vol.63, Iss.1.P.53-61. https://doi.org/10.1111/ajd.13781.

85. Dermoscopic pattern of intermediate stage in seborrhoeic keratosis regressing to lichenoid keratosis: report of 24 cases/ Zaballos P. et al. *Br J Dermatol*. 2007. Vol. 157, Iss,2 .P. 266-72. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07963.x.

86. Studying regression of seborrheic keratosis in lichenoid keratosis with sequential dermoscopy imaging/ Zaballos P. et al. *Dermatology*. 2010. Vol. 220. Iss.2. P.103-9. https://doi.org/10.1159/000265556.

87. Features of regression in dermoscopic diagnosis: a confounding factor? Two clinical, dermoscopic-pathologic case studies/ de Giorgi V. et al. *Dermatol Surg*. 2006. Vol. 32, Iss.2. P. 282-6. https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32053.x.

88. When Seborrheic Keratosis Is Wearing a Mask/ Sousa C. et al. *Dermatol Pract Concept*. 2020. Vol. 10, Iss.2.P. e2020038. https://doi.org/10.5826/dpc.1002a38.

89. Gulseren D., Bostan E., Ersoy-Evans S. The dermoscopic features of seborrheic keratoses according to patient age and anatomic localization. *J Cosmet Dermatol*. 2021. Vol.20, Iss.8.P.2675-2677. https://doi.org/10.1111/jocd.13910.

90. WHO classification of skin tumours/ Elder D. et al. 4th ed. Lyon Cedex. IARC, 2018. P.470.

91. Clinical and Histopathological Investigation of Seborrheic Keratosis/ Roh N.K.et al. *Ann Dermatol*.2016. Vol. 28, Iss. 2.P.152-158. https://doi.org/10.5021/ad.2016.28.2.152.

92. Rayess H., Wang M.B., Srivatsan E.S. Cellular senescence and tumor suppressor gene p16. *Int J Cancer*. 2012. Vol. 130, Iss.8. P.1715-25. https://doi.org/10.1002/ijc.27316.

93. Bruecks A.K., Kalia S., Trotter M.J. Overexpression of p27KIP1 in seborrheic keratosis. *J Cutan Med Surg*. 2007. Vol.11, Iss.5. P. 174-8. https://doi.org/10.2310/7750.2007.00029.

94. Wu Y.H., Hsiao P.F., Chen C.K. Seborrheic keratosis with bowenoid transformation: the immunohistochemical features and its association with human papillomavirus infection. *Am J Dermatopathol*.2015.Vol.37, Iss.6.P.462-468. https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000285.

95. Ki-67 and p16 Immunostaining Differentiates Pagetoid Bowen Disease From "Microclonal" Seborrheic Keratosis/ Bahrani E. et al. *Am J Clin Pathol*. 2019. Vol. 151, Iss.6. P. 551-560. https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz001.

96. Clonal highlights: Clonal seborrheic keratoses often demonstrates p16 expression/ Omman R.A. et al. *J Cutan Pathol*. 2019. Vol. 46, Iss. 6. P. 411-417. https://doi.org/10.1111/cup.13449.

97. Herbst R.S. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004. Vol. 59, Iss.2. P. 21-6. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.11.041.

98. Saeed A.K., Salmo N. Epidermal growth factor receptor expression in mice skin upon ultraviolet B exposure - Seborrheic Keratosis as a coincidental and unique finding. *Adv Biomed Res*. 2012.Vol. 1. P. 59. https://doi.org/10.4103/2277-9175.100178.

99. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine/Goldsmith L. et al. 8th edition. McGraw-Hill Education / Medical, 2012. P.3076.

100. Osawa R., Akiyama M., Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol Int*. 2011. Vol. 60, Iss.1. P.1-9. https://doi.org/10.2332/allergolint.10-RAI-0270.

101. Candi E., Schmidt R., Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell*. 2005. Vol.6. P. 328–340. https://doi.org/10.1038/nrm1619

102. Epithelial keratin and filaggrin expression in seborrheic keratosis: evaluation based on histopathological classification/ Yoshimi N. et al. *Int J Dermatol*. 2014. Vol. 53, Iss.6.P. 707-13. https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05828.x.

103. Caspase-14 expression by epidermal keratinocytes is regulated by retinoids in a differentiation-associated manner/ Rendl M. et al. *J Invest Dermatol.* 2002 . Vol. 119, Iss.5. P. 1150-5. https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.19532.x

104. Terminal differentiation of human keratinocytes and stratum corneum formation is associated with caspase-14 activation/ Eckhart L. et al. *J Invest Dermatol.* 2000 . Vol. 115, Iss.6. P.1148-51. https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00205.x.

105. Kerr J. F. R., Winterford, C. M., Harmon, B. V., Morphological criteria for identifying apoptosis. 1994. *Cell Biology*.Vol. 1, ed. Celis, J. E. P. 319–329.

106. Psoriasis is characterized by altered epidermal expression of caspase 14, a novel regulator of keratinocyte terminal differentiation and barrier formation/ Walsh D.S.et al. *J Dermatol Sci.* 2005. Vol. 37, Iss.1. P. 61-3. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2004.10.003.

107. Activation and substrate specificity of caspase-14/ Mikolajczyk J. et al. *Biochemistry*. 2004. Vol.43, Iss. 32.P.10560-9. https://doi.org/10.1021/bi0498048.

108. Denault J.B., Salvesen G.S. Caspases: keys in the ignition of cell death. *Chem Rev*. 2002. Vol.102, Iss.12.P. 4489-500. https://doi.org/10.1021/cr010183n.

109. Caspase-14 reveals its secrets/ Denecker G. et al. *J Cell Biol*. 2008. Vol. 180, Iss.3.P. 451-8. https://doi.org/10.1083/jcb.200709098.

110. Caspase-14 protects against epidermal UVB photodamage and water loss/ Denecker G.et al. *Nat Cell Biol*. 2007.Vol. 9, Iss.6. P.666-74. https://doi.org/10.1038/ncb1597.

111. Anti-tumor Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)2D3) in Seborrheic Keratosis/ Asagami C. et al. *J Investig Dermatol Symp Proc* . 1996. Vol. 1, Iss.1.P.94-6.

112. Wollina U. Recent advances in managing and understanding seborrheic keratosis. *F1000Research*. 2019. Vol. 8. P. 1520. https://doi.org/10.12688/f1000research.18983.1.

113. Managing Seborrheic Keratosis: Evolving Strategies and Optimal Therapeutic Outcomes/ Kao S. et al. *J Drugs Dermatol*. 2018. Vol. 17, Iss.9. P. 933-940.

114. Current Understanding of Seborrheic Keratosis: Prevalence, Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management/ Jackson J.M.et.al. J Drugs Dermatol. 2015. Vol.14, Iss.10. P. 1119-25.

115. Clebak K.T., Mendez-Miller M., Croad J. Cutaneous Cryosurgery for Common Skin Conditions. *Am Fam Physician*. 2020. Vol.101, Iss.7.P.399-406.

116. Safety and Efficacy of Nanosecond Pulsed Electric Field Treatment of Seborrheic Keratoses/ Hruza G.J. et al. *Dermatol Surg*. 2020. Vol.46, Iss.9.P.1183-1189. https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002278.

117. Sun M. D, Halpern A. C. Advances in the Etiology, Detection, and Clinical Management of Seborrheic Keratoses. *Dermatology*. 2022. Vol.238. P.205-217. https://doi.org/10.1159/000517070.

118. Ranasinghe G.C., Friedman A.J. Managing Seborrheic Keratoses: Evolving Strategies for Optimizing Patient Outcomes. *J Drugs Dermatol*. 2017. Vol. 16. Iss.11.P.1064-1068.

119. Dinulos J. Habif's Clinical Dermatology. A Color Guide to Diagnosis and Therapy. 7th edition. Elsevier, 2020. P. 1086

120. Greco MJ, Bhutta BS. Seborrheic Keratosis. *In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL)*,2022. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545285/. (accessed 01.03.2022)

121. Gurel M.S., Aral B.B. Effectiveness of erbium:YAG laser and cryosurgery in seborrheic keratoses: Randomized, prospective intraindividual comparison study. *J Dermatolog Treat.* 2015.Vol. 26, Iss.5. P. 477-80. https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1024597.

122. Efficacy and safety of cryotherapy, electrodesiccation, CO2 laser, and Er:YAG laser in the treatment of seborrheic keratosis/ Zaresharifi S.et al. *Dermatol Ther*. 2021 . Vol. 34, Iss. 5. P. e15083. https://doi.org/10.1111/dth.15083.

123. Effectiveness of cryosurgery vs curettage in the treatment of seborrheic keratoses/ Wood L.D. et al. *JAMA Dermatol*. 2013. Vol. 149. Iss.1. P. 108-9. https://doi.org/10.1001/2013.jamadermatol.275.

124. Treatment of macular seborrheic keratoses using a novel 1927-nm fractional thulium fiber laser/ Polder K.D. et al. *Dermatol Surg*. 2012. Vol.38, Iss. 7 Pt 1. P. 1025-31. https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02427.x.

125. Treatment of flat and elevated pigmented disorders with a 755-nm alexandrite picosecond laser: clinical and histological evaluation/ Alegre-Sanchez A. et.al. *Lasers Med Sci*. 2018. Vol. 33, Iss.8. P. 1827-1831. https://doi.org/10.1007/s10103-018-2459-z.

126. Treatment of seborrheic keratosis in bilateral external auditory canal using fiber CO2 laser/ Cevizci R. et al. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2016. Vol. 26, Iss.5. P. 304-6. https://doi.org/10.5606/kbbihtisas.2016.04810.

127. Schweiger E.S., Kwasniak L., Aires D.J. Treatment of dermatosis papulosa nigra with a 1064 nm Nd:YAG laser: report of two cases. *J Cosmet Laser Ther*. 2008. Vol.10, Iss.2. P. 120-2. https://doi.org/10.1080/14764170801950070.

128. Effectiveness of the Pulse Dye Laser Treatment in a Caucasian Women With Dermatosis Papulosa Nigra/ Karadag A.S.et.al. *Indian J Dermatol*. 2015. Vol. 60, Iss.3. P. 321. https://doi.org/10.4103/0019-5154.156447.

129. Furukawa F, Mizawa M, Shimizu T. Treatment of dermatosis papulosa nigra using a carbon dioxide laser. *J Cosmet Dermatol*. 2020. Vol.19, Iss.10.P.2572-2575. https://doi.org/10.1111/jocd.13309.

130. Dermatosis Papulosa Nigra and 10,600-nm CO2 laser, a good choice/ Bruscino N. et.al. *J Cosmet Laser Ther*. 2014. Vol. 16. Iss.3. P.114-6. https://doi.org/10.3109/14764172.2013.854640.

131. Treatment of Seborrheic Keratosis by High Frequency Focused Ultrasound - An Early Experience with 11 Consecutive Cases/ Calik J. et al. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022. Vol.15.P.145-156. https://doi.org/10.2147/CCID.S348106.

132. Photodynamic therapy combined with carbon dioxide laser for successful treatment of cutaneous squamous cell carcinoma within a long-standing and huge seborrheic keratosis/ Fang S. et al. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021. Vol. 36. P.102536. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102536.

133. Aminolevulinate photodynamic therapy (ALA-PDT) for giant seborrheic keratosis of the head: A case report/ Zhang H. et al. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020. Vol.32.P.102015. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.

134. Elman-Shina K., Elman M., Efrati S. Inflammatory seborrheic keratosis resolution after hyperbaric oxygen therapy: Case presentation and pathophysiology review. *Dermatol Reports*. 2021. Vol.13, Iss.1.P.8871. https://doi.org/10.4081/dr.2021.8871.

135. Evaluation of Ammonium Lactate in the Treatment of Seborrheic Keratoses/ Klaus M.V. et. al. *J Am Acad Dermatol* . 1990. Vol. 22, Iss.2 Pt 1 .P.199-203.

136. A Novel Topical Agent in the Treatment of Seborrheic Keratoses: A Proof of Concept Study by Clinical and Dermoscopic Evaluation\ Lacarrubba F.et al. *Dermatol Ther* . 2017.Vol. 30, Iss.5. https://doi.org/10.1111/dth.12526.

137. A Novel Nitrizinc Complex ® Solution for Topical Treatment of Seborrhoeic Keratosis: An Interventional Clinical Study/ Tribó M.J. et al. *Eur J Dermatol* . 2019. Vol. 29, Iss.2. P. 203-208. https://doi.org/10.1684/ejd.2019.3525.

138. Aktas H., Ergin C, Keseroglu H.O. Diclofenac Gel May Be a New Treatment Option for Seborrheic Keratosis. *Indian Dermatol Online J*.2016. Vol. 7, Iss.3.P.211-2. https://doi.org/10.4103/2229-5178.182363.
139. Afify A.A., Hana M.R. Comparative evaluation of topical diclofenac sodium versus topical ibuprofen in the treatment of seborrheic keratosis. *Dermatol Ther*. 2020. Vol.33, Iss.6. P. e14370. https://doi.org/10.1111/dth.14370.
140. Clearance of Seborrhoeic Keratoses With Topical Dobesilate/ Cuevas P. et al. *BMJ Case Rep* . 2012. P. bcr0120125628. https://doi.org/10.1136/bcr.01.2012.5628.
141. Pizzini L., Luca G.D., Milani M. Efficacy and Tolerability of Topical Polyphenon E in Multiple "Seborrheic Keratosis-Like" Lesions of the Groin in an Immunocompetent 26-Year-Old Man. *Case Rep Dermatol* . 2019. Vol.11, Iss.3.P. 310-316. https://doi.org/10.1159/000503989.
142. Effectiveness of a cosmetic device containing a combination of alpha- and beta-hydroxy acids, urea, and thuja for the treatment of seborrheic keratosis/ Campione E. et al. *J Cosmet Dermatol*. 2022. Vol.21, Iss.5.P.2113-2119. https://doi.org/10.1111/jocd.14346.
143. Retinoid Treatment of Skin Diseases/ Beckenbach L. et. al. *Eur J Dermatol*. 2015. Vol. 25, Iss.5. P. 384-91. https://doi.org/10.1684/ejd.2015.2544.
144. Clinical Study of a Retinoic Acid-Loaded Microneedle Patch for Seborrheic Keratosis or Senile Lentigo/ Hirobe S. et al. *Life Sci* . 2017. Vol.168.P.24-27. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.12.051.
145. Development of a Novel Therapeutic Approach Using a Retinoic Acid-Loaded Microneedle Patch for Seborrheic Keratosis Treatment and Safety Study in Humans/ Hiraishi Y. et.al. *J Control Release*. 2013. Vol. 171. Iss.2.P. 93-103. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.06.008.
146. Safety and Efficacy of Hydrogen Peroxide Topical Solution, 40% (W/W), in Patients With Seborrheic Keratoses: Results From 2 Identical, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Studies (A-101-SEBK-301/302)/ Baumann L.S. et.al. *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 79, Iss.5.P. 869-877. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.044.

147. Anatomic Site-Specific Treatment Response With 40% Hydrogen Peroxide (W/W) Topical Formulation for Raised Seborrheic Keratoses: Pooled Analysis of Data From Two Phase 3 Studies/ Smith S.R. et al. *J Drugs Dermatol.* 2018. Vol. 17, Iss.10.P.1092-1098.

148. A-101, a Proprietary Topical Formulation of High-Concentration Hydrogen Peroxide Solution: A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Parallel Group Study of the Dose-Response Profile in Subjects With Seborrheic Keratosis of the Face/ DuBois J.C. et al. *Dermatol Surg* . 2018. Vol.44, Iss. 3 .P.330-340. https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001302.

149. Ex Vivo Evaluation of Cytotoxicity and Melanocyte Viability After A-101 Hydrogen Peroxide Topical Solution 40% or Cryosurgery Treatment in Seborrheic Keratosis Lesions/ Kao S.et al. *J Am Acad Dermatol* . 2018. Vol.9, Iss.4 .P.767-768. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.034

150. Schlesinger TE, Favre C. Enhancing Outcomes in Seborrheic Keratosis: Using a Novel Treatment Solution. *J Drugs Dermatol*. 2019. Vol. 18, Iss.7.P.s178-182.

151. Peredo M, Murphy E, Karibayeva D. Clinical Experience With 40% Hydrogen Peroxide Topical Solution for the Treatment of Seborrheic Keratosis. *J Drugs Dermatol.* 2019. Vol.8, Iss.7.P.s173-177.

135. Suvarna P., Kayarkatte M.N. Utility of 30% hydrogen peroxide in the treatment of seborrheic keratosis. *Int J Dermatol*. 2022. https://doi.org/10.1111/ijd.16096.

153. Comparison of efficacy and safety of 30% hydrogen peroxide with 50% trichloroacetic acid in seborrheic keratosis: a randomized controlled study/ Agrawal D. et.al. *Ital J Dermatol Venerol.* 2021. Vol. 156, Iss.4.P.489-495. https://doi.org/10.23736/S2784-8671.20.06518-9.

154. Unusual clinical manifestation of seborrheic keratosis on the scalp successfully treated with topical trichloroacetic acid: an atypical case report/ Komalasari D.N. et al. *Pan Afr Med J.* 2020. Vol.37.P.98. https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.98.26090

155. The Efficacy and Morphological Effects of Hydrogen Peroxide 40% Topical Solution for the Treatment of Seborrheic Keratoses, Evaluated by Dynamic Optical

Coherence Tomography/ Forouzandeh M. et al. *Skin Res Technol* . 2020.Vol. 26, Iss.1.P.142-145. https://doi.org/10.1111/srt.12752.

156. Assessing Patients' Satisfaction With Hydrogen Peroxide Topical Solution, 40% for Treatment of Raised Seborrheic Keratoses/ DuBois J. et al. *J Drugs Dermatol*. 2020. Vol.19, Iss.12.P.1184-1191. https://doi.org/10.36849/JDD.2020.4974.

157. Murphy E.C., Friedman A.J. Hydrogen Peroxide and Cutaneous Biology: Translational Applications, Benefits, and Risks. *J Am Acad Dermatol* . 2019. Vol.81, Iss.6.P.1379-1386. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.030.

158. Immunohistochemical Evaluation of Ki-67 and Comparison with Clinicopathologic Factors in Breast Carcinomas/ Aman N.A. et al. Asian Pac J Cancer *Prev*. 2019. Vol. 20, Iss.1.P. 73-79. https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.1.73.

159. Caspase-14 is an anti-apoptotic protein targeting apoptosis-inducing factor in lung adenocarcinomas/ Fang H.Y. et al. *Oncol Rep*. 2011. Vol. 26, Iss.2. P. 359-69. https://doi.org/10.3892/or.2011.1292.

160. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Особливості анамнезу та дерматоскопічних патернів окремих клінічних варіантів себорейного кератозу. *Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД- інфекцій*: зб.матеріалів наук. конф., м.Харків.10-11 лист.2020 р. Харків, 2020. С.80-83.

161. Макуріна Г.І., С.В.Фень, Л.О. Чернеда. Дерматоскопічні та морфологічні особливості деяких клінічних варіантів себорейного кератозу. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2020. №3.С.69-74. https://doi.org/10.30978/UJDVK2020-3-69.

162. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Вплив тригерних факторів на клінічну розповсюдженість вогнищ себорейного кератозу. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2022. Том 7, № 1(35). С.125-130. https://doi.org/10.26693/jmbs07.01.125.

163. Makurina H.I., Tertyshnyi S.I., Cherneda L.O. Peculiarities of epidermal proliferation and terminal differentiation in various histological types of seborrheic keratosis. *Pathologia.* 2022. Vol.19 (2). P. 104-109. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.2.253482

164. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Патоморфологічно-дерматоскопічне співвідношення типового та плаского клінічного варіантів себорейного кератозу. *Актуальні питання клінічної медицини:* зб. матеріалів XIV всеукр.наук.-практ. конф. з міжнарод.уч., м.Запоріжжя, 20 лист. 2020р. Запоріжжя, 2020. С.130-131.

165. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Себорейний кератоз та нові методики топічного лікування дерматозу. *Актуальні питання клінічної медицини:* зб. матеріалів XIII всеукр.наук.-практ. конф. з міжнарод. уч., м.Запоріжжя, 15 лист.2019р. Запоріжжя, 2019. С.62-63.

166. Спосіб лікування себорейного кератозу: пат. 142103 Україна : A61K 31/00 A61P 17/12 (2006.01). № u 2019 12121; заявл. 21.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9. 4 с.

167. Чернеда Л.О. Сучасний підхід до терапії себорейного кератозу в залежності від патогістологічної картини. *«Young science 2.0»:* зб. матеріалів всеукр.наук.-практ. інтер. конф. з міжнарод.уч., м.Київ, 19 лют. 2020 р. Київ, 2020. С.80-82.

168. Чернеда Л.О. Ефективність топічного окиснику та ретиноїду у порівнянні з електрокоагуляцією у лікуванні себорейного кератозу. *«Young science 2.0»:* зб. матеріалів всеукр. наук.- практ. інтер. конф. з міжнарод. уч., м.Київ, 20 лист. 2020 р. Київ, 2020. С.134-136.

169. Cherneda L.O. Using of topical methods in the treatment of seborrheic keratosis. 7 th Lublin Internftional Medical Congress for Students anf Young Doctors. Lublin. 26 th-28 th November. 2020. P.50.

170. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Особливості діагностичної тактики та ефективність топічного окисника в лікуванні хворих на себорейний кератоз. *«Шляхи удосконалення профілактичних, діагностичних, лікувальних заходів на первинному, вторинному, третинному рівнях надання дерматовенерологічної допомоги в контексті світових здобутків»*: зб. матеріалів наук.-практ.конф., м.Харків.19-20 лист. 2020 р. Харків, 2020. С.53.

171. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Алгоритм використання топічного окисника в лікуванні себорейного кератозу на підставі ультразвукових та патоморфологічних

характеристик. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2022. №1-2(84-85).С.41-46. https://doi.org/10.30978/UJDVK2022-1-2-41.

172. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Дослідження якості життя пацієнтів із себорейним кератозом при використанні різних схем лікування. *Сучасні медичні технології*. 2022. №2 (53).С.55-60. https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.11.

173. Cherneda L.O. Efficacy of retinoid and salicylic acid in the treatment of different histological types of seborrheic keratosis. *«Young science 4.0»:* зб. матеріалів всеукр.наук.-практ. конф. з міжнарод.уч. м.Київ, 30 трав.2022 р. Київ, 2022. С.15-16.

174. Current Understanding of Seborrheic Keratosis: Prevalence, Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management/ Jackson J.M. et al. *J Drugs Dermatol*. 2015. Vol.14, Iss.10.P.1119-25.

175. Finlay A. Y., Khan G. K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1994. Vol. 19. P. 210-216.

176. Quality of life measurement in skin cancer patients: literature review and position paper of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Forces on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes, Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer/ Chernyshov P.V.et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. Vol.33, Iss.5.P.816-827. https://doi.org/10.1111/jdv.15487.

177. Del Rosso J.Q. A Closer Look at Seborrheic Keratoses: Patient Perspectives, Clinical Relevance, Medical Necessity, and Implications for Management. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017. Vol.10, Iss.3.P.16-25.

178. Measurements of sun sensitivity in five European countries confirm the relative nature of Fitzpatrick skin phototype scale/ Bieliauskiene G. et al. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2020. Vol.36, Iss.3.P.179-184. https://doi.org/10.1111/phpp.12529.

179. Gupta V., Sharma V.K. Skin typing: Fitzpatrick grading and others. *Clin Dermatol.* 2019. Vol.37, Iss.5.P.430-436. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.07.010.

180. Holm-Schou A.S., Philipsen P.A., Wulf H.C. Skin cancer phototype: A new classification directly related to skin cancer and based on responses from 2869 individuals. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019. Vol.35. Iss.2.P.116-123. https://doi.org/10.1111/phpp.12432

181. Point prevalence of non-melanoma and melanoma skin cancers in Australian surfers and swimmers in Southeast Queensland and Northern New South Wales/ Climstein M.et al. *PeerJ*. 2022. Vol.10. P. e13243. https://doi.org/10.7717/peerj.13243.

182. Guerra K.C., Urban K., Crane J.S. Sunburn. *In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL)*. 2021.URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534837/. (accessed 08.05.2022)

183. Correlates of Sun Protection and Sunburn in Children of Melanoma Survivors/Tripp M.K. et al. *Am J Prev Med*. 2016. Vol.51, Iss.3. P. e77-e85. https://doi.org/10.1016/j.amepre.2016.02.032.

184. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis/ Dennis L.K. et al.. *Ann Epidemiol*. 2008. Vol.18. Iss.8.P.614-27. https://doi.org 10.1016/j.annepidem.2008.04.006.

185. Guerra K.C., Zafar N., Crane J.S. Skin Cancer Prevention. *In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL)*. 2021. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519527/. (accessed 15.08.2021)

186. Sunscreen Application, Safety, and Sun Protection: The Evidence/ Li H. et al. *J Cutan Med Surg*. 2019 Vol.23, Iss.4. P.357-369. https://doi.org/10.1177/1203475419856611.

187. Photoprotection With Mineral-Based Sunscreens/ Solish N. et al. *Dermatol Surg*. 2020. Vol. 46, Iss.12.P.1508-1513. https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002478.

188. Narla S., Lim H.W. Sunscreen: FDA regulation, and environmental and health impact. *Photochem Photobiol Sci*. 2020. Vol. 19, Iss. 1.P.66-70. https://doi.org/10.1039/c9pp00366e.

189. Schneider S.L., Lim H.W. A review of inorganic UV filters zinc oxide and titanium dioxide. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019. Vol.35, Iss.6.P.442-446. https://doi.org/10.1111/phpp.12439.

190. Bode A.M., Roh E. Are FDA-Approved Sunscreen Components Effective in Preventing Solar UV-Induced Skin Cancer? *Cells*. 2020. Vol.9, Iss.7.P.1674. https://doi.org/10.3390/cells9071674.

191. Giant perianal Seborrheic keratosis: A case report/ Salah B. et al. *Int J Surg Case Rep*. 2018.Vol.51.P.296-301. https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.09.00.

192. The Sunscreen for Kindergarteners (SKIN) Study trial protocol/ Lee G.H. et al. *Contemp Clin Trials*. 2021. Vol.107.P.106480. https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106480

193. Are Environmental Interventions Targeting Skin Cancer Prevention among Children and Adolescents Effective? A Systematic Review/ Thoonen K.et al. *Int J Environ Res Public Health*. 2020. Vol.17, Iss.2.P.529. https://doi.org/10.3390/ijerph17020529.

194. AdÈle C.G. Regular Application of Sunscreen Can Prevent Skin Cancer. *J Cosmet Sci*. 2020. Vol.71, Iss.4.P.191-198.

195. The efficacy and safety of sunscreen use for the prevention of skin cancer/ Sander M. et al. *CMAJ*. 2020. Vol.192, Iss.50.P. E1802-E1808. https://doi.org/10.1503/cmaj.201085.

196. Chowdhury J, Roy A. K. A clinico-dermoscopic study of seborrheic keratosis from Eastern India. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2019. Vol.29, Iss.1.P.89-92. https://doi.org/10.4081/dr.2019.7999.

197. Balasubramaniam D., Burkhart C. Hydrogen Peroxide Use for Chemical Destruction in Seborrheic Keratosis: A Review. *The Open Dermatology Journal*. 2019. Vol.13.P. 68-70. https://doi.org/10.2174/1874372201913010068.

198. Rothstein M. S. Seborrheic Keratoses Are Not Indicative of Sun-Damaged Skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*. 2022. Vol.14, Iss.2. P. 65-66 https://doi.org/10.1097/JDN.0000000000000675.

199. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker/ Menon S.S. et al. *Clin Chim Acta*. 2019. Vol.491.P.39-45. https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.01.011.

200. Prognostic and Clinicopathological Value of Ki-67 in Melanoma: A Meta-Analysis/ Liu Q. et al. *Front Oncol*. 2021. Vol.11.P.737760. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.737760.

201. The Ki-67 proliferation index predicts recurrence-free survival in patients with dermatofibrosarcoma protuberans/ Adem D.et al. *Basic Med Sci.* 2021. Vol. 21, Iss.2.P. 174-178. https://doi.org/10.17305/bjbms.2020.5088.

202. Caspase-14-From Biomolecular Basics to Clinical Approach. A Review of Available Data/ Markiewicz A. et al. *Int J Mol Sci*. 2021.Vol.22, Iss.11.P.5575. https://doi.org/10.3390/ijms22115575.

203. Variants in caspase-14 gene as risk factors for xerosis and atopic dermatitis/ Thyssen J.P.et al. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016. Vol. 30. P. 446–448. https://doi.org/10.1111/jdv.12821.

204. Caspase-14-deficient mice are more prone to the development of parakeratosis/ Hoste E. et al. *J Invest Dermatol.* 2013. Vol.133, Iss 3. P.742-750. https://doi.org/10.1038/jid.2012.350.

205. Callus formation is associated with hyperproliferation and incomplete differentiation of keratinocytes, and increased expression of adhesion molecules/ Kim S.H. et al. *Br J Dermatol*. 2010. Vol.163, Iss.3. P.495-501. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09842.x.

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор ______ Е.В.Котляревська
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
«21» 12 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування себорейного кератозу
(назва пропозиції для впровадження)[1]

2. ЗДМУ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, UA, Макуріна Г.І, вул. Незалежної України, 53, кв. 38, м. Запоріжжя, 69035,UA, Чернеда Л.О., вул. Бочарова 24, кв.100, м.Вільнянськ, 70002, UA
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)[1]

3. Джерело інформації Патент на корисну модель: № 142103; 12.05.2020, Бюл. № 9; МПК А61К 31/00 (2020.01); «Спосіб лікування себорейного кератозу»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено за 2020 рік в ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ
(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Строки впровадження [2] з 06.2020 року по 12.2020 року

6. Загальна кількість спостережень[3] 16

7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)

Підвищена ефективність топічного лікування себорейного кератозу, прискорене одужання хворих, знижена кількість ускладнень та рецидивів.

Показники [3]	За даними	
	Розробників [1]	Установи, яка проводила впровадження [2]
Відсутність:		
- оперативного втручання	+	+
- болю, дискомфорту	+	+
- ускладнень	+	+
- рубців, постзапальної дисхромії	+	+
Збільшення:		
- рівня комплаєнсу	+	+
Прискорення		
- швидкості одужання	+	+

«21» 12 2020 р.

Відповідальний за впровадження ______ лікар- дерматовенеролог Міхневич О.В.
(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор ______ І.К.Смирнова
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
«22» 12 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування себорейного кератозу
(назва пропозиції для впровадження)[1]
2. ЗДМУ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, UA, Макуріна Г.І, вул. Незалежної України, 53, кв. 38, м. Запоріжжя, 69035,UA, Чернеда Л.О., вул. Бочарова 24, кв.100, м.Вільнянськ, 70002, UA
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)[1]
3. Джерело інформації Патент на корисну модель: № 142103; 12.05.2020, Бюл. № 9; МПК А61К 31/00 (2020.01); «Спосіб лікування себорейного кератозу»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020 рік в КНП «Міська лікарня № 7» ЗМР
(назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Строки впровадження [2] з 06.2020 року по 12.2020 року
6. Загальна кількість спостережень[3] 19
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)Підвищення ефективності топічного лікування себорейного кератозу, прискорення одужання хворих, зниження кількості ускладнень та рецидивів.

Показники [3]	За даними	
	Розробників [1]	Установи, яка проводила впровадження [2]
Відсутність:		
- оперативного втручання	+	+
- болю, дискомфорту	+	+
- ускладнень	+	+
- рубців, постзапальної дисхромії	+	+
Збільшення:		
- рівня комплаєнсу	+	+
Прискорення		
- швидкості одужання	+	+

«22» 12 2020р.

Відповідальний за впровадження ______ Скрипник Н.А.
(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК А3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи ХМАПО
________________ проф. Георгіянц М.А.
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
«10» 03 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування себорейного кератозу
(назва пропозиції для впровадження)[1]
2. ЗДМУ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, UA, Макуріна Г.І, вул. Незалежної України, 53, кв. 38, м. Запоріжжя, 69035,UA, Чернеда Л.О., вул. Бочарова 24, кв.100, м.Вільнянськ, 70002, UA
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)[1]
3. Джерело інформації Патент на корисну модель: № 142103; 12.05.2020, Бюл. № 9; МПК А61К 31/00 (2020.01); «Спосіб лікування себорейного кератозу»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020 рік на кафедрі дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти
(назва навчального закладу)
5. Строки впровадження [2] з 06.2020 року по 01.2021 року
6. Загальна кількість спостережень[3] 42
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) Підвищення ефективності топічного лікування себорейного кератозу, прискорення одужання хворих, зниження кількості ускладнень та рецидивів.

Показники [3]	За даними	
	Розробників [1]	Установи, яка проводила впровадження [2]
Відсутність:		
- оперативного втручання	+	+
- болю, дискомфорту	+	+
- ускладнень	+	+
- рубців, постзапальної дисхромії	+	+
Збільшення:		
- рівня комплаєнсу	+	+
Прискорення		
- швидкості одужання	+	+

«10» березня 2021 р.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри дерматовенерології ________________ проф. Болотна Л.А.
(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор ________ О.А.Каденко
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
«_24_» _12_ 20_20_р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування себорейного кератозу
(назва пропозиції для впровадження)[1]

2. ЗДМУ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, UA, Макуріна Г.І, вул. Незалежної України, 53, кв. 38, м. Запоріжжя, 69035,UA, Чернеда Л.О., вул. Бочарова 24, кв.100, м.Вільнянськ, 70002, UA
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)[1]

3. Джерело інформації Патент на корисну модель: № 142103; 12.05.2020, Бюл. № 9; МПК А61К 31/00 (2020.01); «Спосіб лікування себорейного кератозу»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено за 2020 рік в КНП «Хмельницький обласний дерматовенерологічний центр» ХОР
(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Строки впровадження [2] з 06.2020 року по 12.2020 року

6. Загальна кількість спостережень[3] _30_

7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)Підвищення ефективності топічного лікування себорейного кератозу, прискорення одужання хворих, зниження кількості ускладнень та рецидивів.

Показники [3]	За даними	
	Розробників [1]	Установи, яка проводила впровадження [2]
Відсутність:		
- оперативного втручання	+	+
- болю, дискомфорту	+	+
- ускладнень	+	+
- рубців, постзапальної дисхромії	+	+
Збільшення:		
- рівня комплаєнсу	+	+
Прискорення		
- швидкості одужання	+	+

«_24_» _12_ 20_20_р.

Відповідальний за впровадження _мед. директор_ ________ _(Терепеєв М.Д)_
(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної
роботи ЗДМУ В.А.Візір
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
«21» 12 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування себорейного кератозу
(назва пропозиції для впровадження)[1]
2. ЗДМУ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, UA, Макуріна Г.І, вул. Незалежної України, 53, кв. 38, м. Запоріжжя, 69035,UA, Чернеда Л.О., вул. Бочарова 24, кв.100, м.Вільнянськ, 70002, UA
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)[1]
3. Джерело інформації Патент на корисну модель: № 142103; 12.05.2020, Бюл. № 9; МПК A61K 31/00 (2020.01); «Спосіб лікування себорейного кератозу»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020 рік на кафедрі дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету
(назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Строки впровадження [2] з 06.2020 року по 12.2020 року
6. Загальна кількість спостережень[3] 33
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)Підвищення ефективності топічного лікування себорейного кератозу, прискорення одужання хворих, зниження кількості ускладнень та рецидивів.

Показники [3]	За даними	
	Розробників [1]	Установи, яка проводила впровадження [2]
Відсутність:		
- оперативного втручання	+	+
- болю, дискомфорту	+	+
- ускладнень	+	+
- рубців, постзапальної дисхромії	+	+
Збільшення:		
- рівня комплаєнсу	+	+
Прискорення		
- швидкості одужання	+	+

«21» 12 2020 р.

Відповідальний за впровадження
зав. кафедри дерматовенерології та косметології
з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО
д.мед.н., професор Г.МАКУРІНА
(посада, підпис, ПІБ)

Власноручний підпис
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
«__» ____ 20 __ р. Підпис
Т.М. Дудукалова

ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ректор ДДМУ
академік НАМН України,
професор Перцева Т.О.
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
«09» 06 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування себорейного кератозу
(назва пропозиції для впровадження)[1]

2. ЗДМУ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, UA, Макуріна Г.І, вул. Незалежної України, 53, кв. 38, м. Запоріжжя, 69035,UA, Чернеда Л.О., вул. Бочарова 24, кв.100, м.Вільнянськ, 70002, UA
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)[1]

3. Джерело інформації Патент на корисну модель: № 142103; 12.05.2020, Бюл. № 9; МПК A61K 31/00 (2020.01); «Спосіб лікування себорейного кератозу»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено за 2022 рік на кафедрі шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету
(назва навчального закладу)

5. Строки впровадження [2] з 01.2022 року по 06.2022 року

6. Загальна кількість спостережень[3] 22

7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)Підвищення ефективності топічного лікування себорейного кератозу, прискорення одужання хворих, зниження кількості ускладнень та рецидивів.

Показники [3]	За даними	
	Розробників [1]	Установи, яка проводила впровадження [2]
Відсутність:		
- оперативного втручання	+	+
- болю, дискомфорту	+	+
- ускладнень	+	+
- рубців, постзапальної дисхромії	+	+
Збільшення:		
- рівня комплаєнсу	+	
Прискорення		+
- швидкості одужання	+	+

«09» 06 2022 р.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри шкірних та
венеричних хвороб ДДМУ Святенко Т.В.

ДОДАТОК А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор І.О.Кулєш
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
«23» 06 2022 р.

Запорізька обласна рада Комунальне некомерційне підприємство «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради Для документів 05498849 м. Запоріжжя Україна

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування себорейного кератозу
(назва пропозиції для впровадження)[1]

2. ЗДМУ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, UA, Макуріна Г.І, вул. Незалежної України, 53, кв. 38, м. Запоріжжя, 69035,UA, Чернеда Л.О., вул. Бочарова 24, кв.100, м.Вільнянськ, 70002, UA
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)[1]

3. Джерело інформації Патент на корисну модель: № 142103; 12.05.2020, Бюл. № 9; МПК А61К 31/00 (2020.01); «Спосіб лікування себорейного кератозу»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено за 2022 рік в Комунальному некомерційному підприємстві «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної Ради (назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Строки впровадження [2] з 01.2022 року по 06.2022 року

6. Загальна кількість спостережень[3] 26

7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)Підвищення ефективності топічного лікування себорейного кератозу, прискорення одужання хворих, зниження кількості ускладнень та рецидивів.

Показники [3]	За даними	
	Розробників [1]	Установи, яка проводила впровадження [2]
Відсутність:		
- оперативного втручання	+	+
- болю, дискомфорту	+	+
- ускладнень	+	+
- рубців, постзапальної дисхромії	+	+
Збільшення:		
- рівня комплаєнсу	+	+
Прискорення		
- швидкості одужання	+	+

«23» 06 2022 р.

Відповідальний за впровадження в.о. зав. ДВВ Драповцы Л. В.
(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК А8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор І.В. Чухалова
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
«__» 06 20 22 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування себорейного кератозу
(назва пропозиції для впровадження)[1]
2. ЗДМУ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, UA, Макуріна Г.І, вул. Незалежної України, 53, кв. 38, м. Запоріжжя, 69035,UA, Чернеда Л.О., вул. Бочарова 24, кв.100, м.Вільнянськ, 70002, UA
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)[1]
3. Джерело інформації Патент на корисну модель: № 142103; 12.05.2020, Бюл. № 9; МПК A61K 31/00 (2020.01); «Спосіб лікування себорейного кератозу»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2022 рік в КП «Дніпропетровський обласний медичний центр соціально значущих хвороб» Дніпропетровської обласної ради
(назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Строки впровадження [2] з 01.2022 року по 06.2022 року
6. Загальна кількість спостережень[3] 18
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)Підвищення ефективності топічного лікування себорейного кератозу, прискорення одужання хворих, зниження кількості ускладнень та рецидивів.

Показники [3]	За даними	
	Розробників [1]	Установи, яка проводила впровадження [2]
Відсутність:		
- оперативного втручання	+	
- болю, дискомфорту	+	
- ускладнень	+	
- рубців, постзапальної дисхромії	+	
Збільшення:		
- рівня комплаєнсу	+	
Прискорення		
- швидкості одужання	+	

«27» 06 20 22 р.

Відповідальний за впровадження зав. амб.-поліклінічною від. Нефедова Т.М.
(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Спосіб лікування себорейного кератозу: пат. 142103 Україна : A61K 31/00 A61P 17/12 (2006.01). № u 2019 12121; заявл. 21.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9. 4 с. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних)*.

2. Makurina H.I., Tertyshnyi S.I., Cherneda L.O. Peculiarities of epidermal proliferation and terminal differentiation in various histological types of seborrheic keratosis. *Pathologia.* 2022. Vol.19 (2). P. 104-109. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.2.253482 *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*.

3. Макуріна Г.І., С.В.Фень, Л.О. Чернеда. Дерматоскопічні та морфологічні особливості деяких клінічних варіантів себорейного кератозу. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2020.№3.С.69-74. https://doi.org/10.30978/UJDVK2020-3-69 *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

4. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Вплив тригерних факторів на клінічну розповсюдженість вогнищ себорейного кератозу. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2022. Том 7, № 1(35).С.125-130. https://doi.org/10.26693/jmbs07.01.125 *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

5. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Алгоритм використання топічного окисника в лікуванні себорейного кератозу на підставі ультразвукових та патоморфологічних характеристик. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2022. №1-2(84-85).С.41-46. https://doi.org/10.30978/UJDVK2022-1-2-41 *(Дисертантом*

проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

6. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Дослідження якості життя пацієнтів із себорейним кератозом при використанні різних схем лікування. *Сучасні медичні технології.* 2022. №2 (53).С.55-60. https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.11 (*Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

7. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Себорейний кератоз та нові методики топічного лікування дерматозу. *Актуальні питання клінічної медицини:* зб. матеріалів XIII всеукр.наук.-практ. конф. з міжнарод. уч., м.Запоріжжя, 15 лист.2019р. Запоріжжя, 2019. С.62-63. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, усна доповідь на конференції).*

8. Чернеда Л.О. Сучасний підхід до терапії себорейного кератозу в залежності від патогістологічної картини. *«Young science 2.0»:* зб. матеріалів всеукр.наук.-практ. інтер. конф. з міжнарод.уч., м.Київ, 19 лют. 2020 р. Київ, 2020. С.80-82. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, усна доповідь на конференції).*

9. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Особливості анамнезу та дерматоскопічних патернів окремих клінічних варіантів себорейного кератозу. *Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД- інфекцій*: зб.матеріалів наук. конф., м.Харків.10-11 лист.2020 р. Харків, 2020. С.80-83. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, усна доповідь на конференції).*

10. Чернеда Л.О. Ефективність топічного окиснику та ретиноїду у порівнянні з електрокоагуляцією у лікуванні себорейного кератозу. *«Young science 2.0»:* зб.

матеріалів всеукр. наук.- практ. інтер. конф. з міжнарод. уч., м.Київ, 20 лист. 2020 р. Київ, 2020. С.134-136. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).*

11.Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Патоморфологічно-дерматоскопічне співвідношення типового та плаского клінічного варіантів себорейного кератозу. *Актуальні питання клінічної медицини:* зб. матеріалів XIV всеукр.наук.-практ. конф. з міжнарод.уч., м.Запоріжжя, 20 лист. 2020р. Запоріжжя, 2020. С.130-131. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).*

12. Cherneda L.O. Using of topical methods in the treatment of seborrheic keratosis. 7 th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors, Lublin. 26 th- 28 th November. 2020. P.50. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, усна доповідь на конференції).*

13. Макуріна Г.І., Чернеда Л.О. Особливості діагностичної тактики та ефективність топічного окисника в лікуванні хворих на себорейний кератоз. *«Шляхи удосконалення профілактичних, діагностичних, лікувальних заходів на первинному, вторинному, третинному рівнях надання дерматовенерологічної допомоги в контексті світових здобутків»*: зб. матеріалів наук.-практ.конф., м.Харків.19-20 лист. 2020 р. Харків, 2020. С.53. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

14. Cherneda L.O. Efficacy of retinoid and salicylic acid in the treatment of different histological types of seborrheic keratosis. *«Young science 4.0»:* зб. матеріалів всеукр.наук.-практ. конф. з міжнарод.уч. м.Київ, 30 трав.2022 р. Київ, 2022. С.15-16. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, статистичний аналіз даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь).*

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи в сучасній дерматовенерології: європейський та український досвід, взаємодія науки та практики», що присвячена 95-річчю ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м.Харків, 21-22 листопада 2019 р., усна доповідь.

2. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», м.Запоріжжя, 15 листопада 2019 р., усна доповідь та публікація тез.

3. Всеукраїнська науково-практична інтернет конференція з міжнародною участю «Young science 2.0», м.Київ, 19 лютого 2020 р., усна доповідь та публікація тез.

4. Онлайн науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД інфекції», присвяченої 160-річчю професора Типцева М.В., м.Харків, 10-11 листопада 2020 р., усна доповідь та публікація тез.

5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Young science 2.0», м.Київ, 20 листопада 2020 р., стендова доповідь та публікація тез.

6. XIV Всеукраїнська науково - практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», м. Запоріжжя, 20 листопада 2020 р., стендова доповідь та публікація тез.

7. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Шляхи удосконалення профілактичних, діагностичних, лікувальних заходів на первинному, вторинному, третинному рівнях надання дерматовенерологічної допомоги в контексті світових здобутків», м. Харків, 19-20 листопада 2020 р., публікація тез.

8. 7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors, Lublin. 26 th- 28 th November, 2020, усна доповідь та публікація тез.

9. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Young science 4.0», м.Київ, 30 травня 2022 р., стендова доповідь та публікація тез.

8634622307196798

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ІІТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;
Цілісність даних: не порушена;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: ЧЕРНЕДА ЛІЛІЯ ОЛЕКСІЇВНА 3439102200;
Належність до Юридичної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 3439102200;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 248197DDFAB977E504000000B6ABDB0046F6B303;
Видавник кваліфікованого сертифіката: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»;
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису: 09:43 05.11.2022;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)