РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

АССОЦИАЦИЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ УЗБЕКИСТАНА

Dermatovenerologiya va estetik tibbiyot

ILMIY-AMALIY JURNAL

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 2008 году

№ 2 / 2016 (30)

ТАШКЕНТ. 2016

Адрес редакции:
Узбекистан, г. Ташкент, 100109,
Алмазарский район, ул. Фароби, д. 3.
Тел.: (8–998–71) 214–50–01;
(8–998–71) 150–71–05
Факс: (8–998–71) 214–50–98
E-mail: niidiv@mail.ru
www.dermatology.uz

Редакционная коллегия

Главный редактор У. Ю. Сабиров
Зам. гл. редактора С. С. Арифов
Отв. секретарь А. И. Исмагилов
Редактор Г. Е. Полещикова

Абдуллаходжаева М. С., Абидов А.М., Абидова З.М., Ваисов А.Ш., Ибрагимов Ш.И., Мавлянова Ш.З., Маннанов А.М., Набиев Т.А., Порсохонова Д.Ф., Рахимов И.Р., Рахматов А.Б., Туйчиев Л.Н., Эшбаев Э.Х., Юлдашев К.А.

Редакционный совет

Абдуллаев М.И.	(Ташкент)	Ешимов У.И.	(Казахстан)	Полеско И.В.	(Россия)
Абдуллаев Т.У.	(Ташкент)	Исамухамедова Н.Р.	(Ташкент)	Рейимкулиев Б.Р.	(Туркменистан)
Абдусаматов У.А.	(Ташкент)	Исмаилова Г.А.	(Ташкент)	Рубинс А.Я.	(Латвия)
Азимова Ф.В.	(Ташкент)	Кабулов Ш.М.	(Ташкент)	Садыков А.А.	(Ташкент)
Акаки Т.	(Грузия)	Керимов С. Г.	(Азербайджан)	Степаненко В.И.	(Украина)
Акилов Ф.А.	(Ташкент)	Ким Э.Г.	(Ташкент)	Султанов С. Н.	(Ташкент)
Алимов Б.Д.	(Ташкент)	Кубанов А.А.	(Россия)	Тищенко А.Л.	(Россия)
Аллаева М.Д.	(Ташкент)	Кубанова А.А.	(Россия)	Халидова Х.Р.	(Ташкент)
Аннели Уускула	(Эстония)	Львов А.Н.	(Россия)	Хамидов Ш.А.	(Андижан)
Антонов В.Б.	(Россия)	Мавлянов И.Р.	(Ташкент)	Шодиев Х.К.	(Ташкент)
Балтабаев М.К.	(Киргизия)	Молочков А.В.	(Россия)	Якубович А.И.	(Россия)
Батпенова Г.Р.	(Казахстан)	Пакирдинов А.Б.	(Андижан)		
Гранштейн Р.	(США)	Панкратов О.В.	(Белоруссия)		

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Кабинете Министров Республики Узбекистан при защите докторских диссертаций.

Журнал зарегистрирован в Узбекском агентстве по печати и информации.
Регистрационный номер № 0546 от 03.09.2008 г.
Журнал выходит 4 раза в год.

Редакция не несет ответственности за достоверность излагаемых фактов и не всегда разделяет точку зрения авторов публикуемых материалов.
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Подписано в печать 10.11.2016. Формат 60 × 84 $^{1}/_{8}$. Печать офсетная.
Усл. п.л. 14 + вкл. Тираж 500. Заказ №666.

Отпечатано в ООО «Niso Poligraf». Ташкентская область, Уртачирчикский район, ССГ «Ок-Ота», махалля Машъал, ул. Марказий, д. 1.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

У.Ю. Собиров, Ф.В. Азимова, Н.Б. Ходжаева. Современное состояние проблемы фотостарения 5

А.М. Маннанов, К.Н. Хаитов, Х.А. Абидов. Современные аспекты лечения псориаза 14

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ш.З. Мавлянова, К.Т. Бобоев, С.Р. Муминова, З.З. Ибрагимов . Разработка систем молекулярного тестирования и анализа взаимосвязи полиморфизма GLN551ARG гена А — цепи рецептора интерлейкина-4 (IL4RA) с атопическим дерматитом 23

Д.Т. Равшанова, А.Б. Рахматов. Актуальные вопросы ониходистрофий: клиника, диагностика, лечение 26

ОБМЕН ОПЫТОМ

Ш.З. Мавлянова, М.С. Ибрагимов, А.И. Исмагилов, З.С. Юнусова, Ж.Б. Муллаханов, С.Р. Муминова. Клиническая характеристика аллергодерматозов в Хорезмской области 32

З.М. Абидова, У.Б. Нурматов. Микотические поражения кожи и слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных больных 34

А.Б. Рахматов, И.Б. Нурматова. Актуальные вопросы розацеа 40

Д.Ф. Порсохонова, А.М. Абидов, Ю.А. Алимухамедова. Перспективы использования отечественных лекарственных препаратов «Гозалидон» и «Кобавит» при лечении осложненных форм урогенитальных инфекций 46

Н.С. Ибрагимова, Х.Я. Каримов, А.А. Садиков, К.Т. Бобоев. Анализ ассоциации полиморфизма 481C/T гена NAT2 с развитием кожного зуда 50

Д.Г. Абдуллаева. Применение современных методов диагностики при диетотерапии аллергических заболеваний 54

Э.Х. Эшбоев, С.С. Умаров, С.Э. Эшбоев. Қизил югурук касаллигининг лаборатория диагностикаси 59

З.М. Абидова, Т.А. Набиев, О.В. Извекова, А.А. Розиков, Х.Т. Исраилов, С.С. Салиходжаева. Результаты внедрения комплексного метода терапии кожного лейшманиоза 63

С.Ф. Аляви. Оценка эффективности эрбисола в терапии псориаза 68

У.Б. Беркинов, Д.П. Сахибоев. Буйрак усти бези яхши сифатли ўсмаларида лапароскопик адреналэктомияни косметик аҳамияти 71

Б.Т. Саатов, Х.Я. Каримов, С.С. Арифов, Т.С. Саатов, З.З. Ибрагимов, К.Т. Бобоев. Исследование связи полиморфизма 308 G/A гена TNF-α с риском развития витилиго 75

М.Н. Солметова, М.Д. Аллаева, Д.Ж. Юлдашева. Распространенность рака кожи в Ташкенте и опыт его лечения в Ташкентском городском онкологическом диспансере 82

Б.Ш. Фаттахов, У.Ю. Сабиров, А.М. Абидов. Изучение влияния препарата «ЦелАгрип» на состояние иммунной системы у больных урогенитальным уреаплазмозом и хламидиозом 86

КОСМЕТОЛОГИЯ

А.Б. Рахматов, И.Р. Рахимов, Д.Т. Равшанова, О.А. Хужамбердыев. Современные проблемы лечения послеожоговых и косметических рубцов 90

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Ш.М. Кабулов., Ш.Б. Турсунов., Н.Ш. Кабулов., Н.Б. Ходжаева, У.Б. Нурматов. Применение гепатопротекторов в комплексной терапии при кожных заболеваниях у взрослых и детей 92

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

А.М. Абидов, Г.Р. Ибрагимова, Б.Ш. Фаттахов, М.А. Назарова. Клинические случаи пеллагроидного дерматита....95

З.М. Абидова, И.Р. Рахимов, Н.А. Абдурахманова, Ж.А. Алимжанов, Г.С. Бабакулова. Клинический случай течения лейшманиоза при наличии ВИЧ-инфекции....99

Ш.З. Мавлянова, З.С. Юнусова, З.Н. Мавлянова. Случай синдрома Шегрена–Ларссона у 8-летней девочки....101

И.Р. Рахимов, И.Т. Карабаева, Ш.Ф. Садыкова. Клинический случай микроспории у взрослых....104

Ф.М. Гафарова, Х.А. Алимова, З.М. Абдужабарова, Н.А. Исраилова, З.У. Абдухаликова, К.А. Гафарова. Клинический случай врожденного ихтиоза у новорожденного....108

К.А. Юлдашев, Ю.Н. Исматова. Случай нейросифилиса с поражением органов зрения....110

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК:616.5-017.44

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ФОТОСТАРЕНИЯ

У.Ю. СОБИРОВ, Ф.В. АЗИМОВА, Н.Б. ХОДЖАЕВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

ХУЛОСА

ФОТОКАРИШ МУОММОЛАРИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ҲОЛАТИ

У.Ю. Собиров, Ф.В. Азимова, Н.Б. Ходжаева

Мақолада адабиётлар таҳлили бўйича фотоқаришнинг патогенези, зарарланиш шакллари ва замонавий даволаш тўғрисидаги тушунчалар берилган.

Калит сўзлар: фотоқариш, ультрабинафша нурланиш, пилинг, гиперпигментация.

sUmmary

t he c Urrent state of photoaging problems

U.Yu. Sobirov., F.V. Azimova., N.B. Khodjaeva

This article is dedicated to the investigation of the current stage of the pathogenesis of the photoaging, its molecular-genetic aspects and methods of the treatment on the bases of the new scientific achievements by the local and foreign researchers.

Keywords: Photoaging, UV-light, hyperpigmentation, pilings.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ФОТОСТАРЕНИЯ

У.Ю. Собиров, Ф.В. Азимова, Н.Б. Ходжаева

В статье на основе анализа последних научных достижений отечественных и зарубежных ученых рассмотрены и изучены патогенез, молекулярно-генетические аспекты и современные методы лечения фотостарения.

Ключевые слова: фотостарение, ультрафиолетовое облучение, пилинг, гиперпигментация.

Старение кожи является актуальной проблемой современной дерматокосметологии. В настоящее время принято отдельно рассматривать такие разновидности старения кожи, как менопаузальное, связанное с изменением гормонального фона при менопаузе, и фотостарение, связанное с ультрафиолетовым облучением. Адекватная коррекция фотостарения постоянно находится в центре внимания специалистов из-за высокой частоты этого феномена, что обусловлено активным использованием соляриев, экологическими изменениями климата и популярностью отдыха в регионах с активной инсоляцией [3].

Одна из наиболее общих дерматологических проблем больных — стареющая кожа. В культуре, которую часто называют «мучительная молодость», больные часто ищут кремы и процедуры, которые могут улучшить вид их кожи. В 2004 г. США начали продажу косметических товаров, продуктов, подразумевающих, что они имеют медицинскую или подобную лекарствам пользу, рассчитанную на более чем 12,4 млрд долл. США. К 2010 г. ожидалось, что рынок антистарения даст более 16,5 млрд долл. от продаж (Choi & Berson, 2006). Исследование старения кожи также существенно продвинулось в последние 2 десятилетия. Клинические проявления старения кожи, механизмы которого лежат в основе этих клинических изменений, и подходы к лечению будут разъяснены далее. Среди агрессивных факторов окружающей среды наиболее губительное действие на кожу оказывает солнечное излучение. Совокупность признаков

старения кожи, обусловленных действием ультрафиолетового излучения, называют фотостарением. Фотостарение существенно отличается от старения хронологического. Хронологическое старение происходит с течением времени, а фотостарение — от «меры» инсоляции (облучения солнечным светом) и кожной пигментации [1].

Экспонированные на солнце участки кожи, такие как лицо, шея, верхняя часть груди и предплечья, — места, где эти изменения наиболее часты. В начале XIX в. исследователи обнаружили глубокие различия в коже лица фермеров и моряков по сравнению с лицами рабочих в помещениях (Urbach, Forbes, Davies & Berger, 1976). Было отмечено, что работники на свежем воздухе имеют более толстое и коричневатое выцветание на экспонированной свету коже; эти изменения были также связаны с повышенным числом раков кожи (Urbach et al., 1976). Было доказано, что длительная экспозиция UVA (например, чрезмерное использование солярия) вызывает структурные изменения кожи, аналогичные длительной экспозиции на солнце. Здесь уместно подчеркнуть важность дозированного использования соляриев [9]. Ультрафиолетовые лучи обладают кумулятивным эффектом, поэтому развитие признаков солнечной геродермии наблюдается у лиц, подвергавшихся интенсивной инсоляции в молодом возрасте, даже если впоследствии они избегали солнечных лучей [11].

Энергия, которой обладают фотоны, обратно пропорциональна длине волны, поэтому наибольшим биологическим эффектом обладают лучи в коротковолновой части спектра. Ультрафиолетовое излучение в зависимости от его физических свойств и характера биологического действия на организм делят на три отрезка: УФ-А — от 320 до 400 нм; УФ-В — от 290 до 320 нм; УФ-С — от 200 до 290 нм. Наиболее агрессивно воздействующие на кожу лучи с длиной волны короче 290 нм (УФ-С) практически полностью поглощаются в озоновом слое атмосферы. В связи с тем, что УФ-С-излучение не доходит до поверхности Земли, а способность лучей спектра от 360 нм и выше вызывать эритему в 1000 раз слабее таковой УФ-В, эритематозное действие оказывает практически только средневолновая часть ультрафиолетового облучения (УФ-В) [5, 11]. Термин «фотостарение» был впервые отчеканен в 1986 г. и описывает эффекты хронической ультрафиолетовой (UV) световой экспозиции на кожу (Kligman & Kligman, 1986). Независимо от того, подвергается кожа воздействию солнечных лучей или нет, она неизбежно стареет. Возрастные изменения организма в целом и кожи в частности предопределены генами.

Солнечный свет необходим для всего живого. Благотворное влияние солнечных лучей на кожу неоспоримо. Но все хорошо в меру. Чрезмерное увлечение загаром, длительное пребывание под прямыми лучами солнца, злоупотребление солярием неминуемо влечет за собой фотостарение кожи — патологический процесс, характеризующийся неблагоприятными морфологическими изменениями в эпидермисе. Воздействие ультрафиолетовых лучей А (UVA) вызывает в коже усиленное деление материнских клеток эпидермиса — кератиноцитов, участвующих в ороговении (кератинизации) эпидермиса и его постоянном обновлении. Нарушение дифференцировки (последовательного развития) кератиноцитов приводит к неравномерному ороговению и утолщению эпидермиса. Изменения эпидермиса влекут за собой изменения в более глубоких слоях кожи. Так, в дерме начинается процесс, именуемый «солнечным эластозом» — происходит разрушение эластиновых волокон (их уплотнение, нарушение структуры, фрагментация, закручивание, уменьшение количества), возникают очаги хронического воспаления, застойные явления в капиллярах, что приводит в дальнейшем к изменению русла капиллярного кровотока и возникновению телеангиэктазий.

Клинические признаки фотостарения включают: сухость; нерегулярную, темную/светлую пигментацию; землистость; глубокие борозды, тяжелую атрофию; телангиэктазии; предзлокачественные разрушения; вялость; дряблый вид (Yaar, Eller & Gilchrest, 2002). Другие признаки включают эластоз — грубый, желтый, эффект «булыжного камня» на коже и актиническую пурпуру — легкий кровоподтек, связанный с хрупкостью сосудистой стенки в дерме (Gilchrest, 1990).

Хронологическое старение кожи, напротив, характеризуется вялостью и тонкой морщинистостью, а также развитием доброкачественных ростов, таких как себорейные кератозы и ангиомы, но оно не связано с повышенной пигментацией или глубокими морщинами, которые характерны для фотостарения (Yaar et al., 2002).

Группа немецких исследователей выяснила роль еще одного активного биологического агента, так называемого «фибулина–2», внеклеточного протеина, который может влиять на нормальную организацию волокон эластина. Иными словами, чем больше в дермальном слое фибулина-2, тем сильнее страдает правильная структура эластина [31]. Хотя фибулин-2 был обнаружен достаточно давно, ему не придавали большого значения в контексте фотостарения кожи, поскольку его содержание в нормальной и фотоповрежденной коже примерно одинаково. Однако теперь доказано, что повышенная солнечная экспозиция заметно тормозит процессы естественного распада фибулина-2, тем самым усиливая и дезорганизацию эластина [28].

Группа японских авторов изучила факторы кожной микроваскуляризации (капиллярного кровоснабжения) у 15 женщин в возрасте от 58 лет до 81 года. Сравнивались сосудистые пока-

затели кожи перед ушной раковиной (наиболее фотоуязвимой) и кожи сзади нее (фотозащищенной). Было выяснено, что фотоповрежденная кожа имеет депрессию эндотелия мелких сосудов, что неминуемо приводит к нарушению микроциркуляции. Это провоцирует образование нового сосудистого рисунка, который преимущественно проявляется ненормальными кожными сосудистыми образованиями (микроангиомами, телеангиоэктазиями и пр.) [26]. Кроме того, нарушение нормальной васкуляризации дермального слоя крайне негативно отражается на состоянии эластина, который начинает терять свои нормальные параметры, утолщаясь и дефрагментируясь. Одно из наиболее выраженных проявлений фотостареющей кожи — снижение ее эластичности и упругости. Изучая биохимию фотостарения, японские авторы выяснили, что во время липидных окислительно-восстановительных реакций, помимо прочих веществ, образуются акролеин и 4-гидрокси-2-ноненал (HNE). Антитела, вырабатываемые на эти вещества, очевидно губительны для фибриновых волокон, которые, как показывают исследования, оказываются в значительной степени нарушенными. В гораздо большей степени эти явления выражены на участках лица и тела, подвергающихся солнечной экспозиции.

Таким образом, под повышенным воздействием солнца скорость липидных окислительно-восстановительных реакций является дополнительным фактором риска для образования синдрома фотостареющей кожи. Это доказывает эффективность антиоксидантов, применение которых оказывается часто оправданным при кожных инволюционных процессах.

В одной из работ приведены интересные сведения о влиянии витамина D на факторы кожной защиты при фотоагрессии. Как известно, витамин D является физиологическим регулятором пролиферации («размножения») и дифференциации клеток кожи, включая кератиноциты, фибробласты и адипоциты.

В основу работы положены эксперименты над белыми мышами. В одну группу входили мыши, у которых была сбрита шерсть на спине. Они подвергались солнечной иррадиации на протяжении 20 недель 5 раз в день (в публикации не указана продолжительность каждого сеанса). По истечении контрольного времени были отчетливо видны проявления кожного увядания, выражающиеся в виде усиленного морщинистого рисунка. Гистологические и биохимические исследования показали почти полное исчезновение адипоцитов, угнетение синтеза коллагена, гиалуроновой кислоты и хондроитина, которые ответственны за синтез фибробластов. На этом фоне были выявлены признаки тотального внутридермального фиброза (избыточное разрастание соединительной ткани).

Мышам из другой группы перед фотооблучением на побритую кожу наносился витамин D определенной разновидности (1,25 (OHJ2D3)). Последующее гистологическое исследование показало принципиально иную морфологическую картину: адипоциты и фибробласты были сохранены при отсутствии признаков фиброза.

Новые информации об деформации коллагена при избыточной инсоляции были опубликованы в американском журнале «The American Journal of Pathology». Было доказано, что в фотоповрежденной коже значительно нарушается синтез проколлагена 1-го и 3-го типов — веществ, необходимых для формирования нормальных коллагеновых волокон. При этом нарушении может быть заметно ускорение распада ферментов металлопротеиназ, также играющих заметную роль в формировании коллагена и поддержания тонуса в нем.

Для изучения этих явлений обследовалась кожа открытых (лицо, предплечья) и закрытых участков тела. Было выявлено снижение содержания протеиназ на 57–65 % на участках кожи, подвергавшихся избыточной инсоляции. При этом (что, кстати, противоречит данным других исследователей) количественный и качественный состав фибробластов на участках фотоповрежденной кожи существенно не отличался от этих же показателей на фотозащищенной коже. Тем не менее, нарушение синтеза проколлагена приводит к однозначным изменениям и в самом коллагене. При фотоповрежденной коже коллагеновые волокна располагались не упорядоченно, а хаотично и при этом были более короткими, тонкими и ломкими. Кроме того, коллаген на этих участках кожи имел выраженную тенденцию к деградации, из чего делается вывод, что при использовании средств (имеется ввиду лекарственных, для создания которых существуют все теоретические и практические предпосылки), способных воздействовать на нормальную функцию проколлагенов, клинические проявления фотостарения кожи могут быть значительно сглажены.

Неинвазивное сравнительное изучение фотоповрежденной и фотонеповрежденной кожи было проведено в работе Kikuchi-Numagami K., Suetake T. с соавт., 2000 г. Для этого изучались предплечья игроков в гольф. Гольфисты были удобной группой для исследования, так как во время игры одна рука находится в длинной перчатке, а другая — без, что приводит к принципиальной разнице в дозе инсоляции. Было обнаружено значительное уменьшение гидратации поверхности кожи на открытых участках при неизменной трансэпидермальной потере влаги и нормального функционирования водного барьера рогового слоя. Это доказывает, что морфологические изменения фотоповрежденной кожи имеют не столько механический, сколько клеточный и внутриклеточный характер.

В работе румынского ученого Taranu T. (1998) акцентируется внимание на том, что структурные и функциональные изменения кожи под воздействием солнечной радиации (дерматохелиоз) усугубляются после 50 лет, когда начинаются общие инволюционные изменения. В это же время начинаются нарушения дифференциации кератиноцитов. Все эти факторы, кроме ухудшения общего состояния кожи, чреваты и онкологическими последствиями, в первую очередь плоскоклеточным раком кожи.

На этом фоне является доказанным влияние витамина А (ретинола) на рост и деление клеток. Использование ретиноидов (комбинации витамина А и ретиноевой кислоты) может значительно снизить риск кожных проблем как эстетического, так и онкологического характера. Причем, обладая хорошей проницаемостью, эти вещества способны действовать не только на эпидермис, но также собственно на дерму и даже субдермальные слои.

Кроме превентивного воздействия, ретиноиды, обладая пролиферативным эффектом, могут оказаться достаточно эффективными и при лечении рака эпителиального слоя.

На эпидермальном слое сконцентрировали свое внимание и Toyoda M. и Morohaski M. (1998), изучая меланоциты эпидермиса современным цитоморфометрическим способом. Сравнивая меланоциты фотоповрежденной и фотозащищенной кожи одного и того же человека под электронным микроскопированием, они выявили их характерные изменения при фотоповреждении — значительное увеличение их числа, деформацию клеточного ядра и пр.

Также доказаны и дегенеративные изменения кератиноцитов. Эти данные показывают однозначность изменений при фотостарении на клеточном уровне эпидермального слоя, вслед за чем начинаются и изменения более глубоких слоев.

Имеются микроскопические различия в двух процессах старения: как и в хронологически стареющей коже, эпидермис атрофичен, с разглаженным дермально-эпидермальным соединением и потерей сетевых колышков (Kurban & Bhawan, 1990). Дерма также становится тоньше, со сниженным количеством фибробластов и уровнем коллагена (Varani et al., 2000). Фотостареющая кожа, напротив, может быть связана или с повышенной эпидермальной толщиной, или выраженной эпидермальной атрофией. Наиболее характерным гистологическим изменением является аккумулирование эластинсодержащего материала, только нижедермально-эпидермального соединения, известного как солнечный эластоз (Lavker, 1995). Коллаген, состоящий более чем на 90 % из общих кожных белков, становится дезорганичным (Bernstein et al., 1996). А это один из главных строительных блоков кожи человека. Дермальные фибробласты синтезируют проколлаген, превращаясь в коллаген. Имеются два важных регулятора коллагеновой продукции: фактор трансформирующего роста (TGF)-b и белок-активатор (AP)-1.

TGF-b — это цитокин, который промовирует продукцию коллагена (Massagu E, 1998), AP-1 — транскрипционный фактор, который ингибирует продукцию коллагена и сверхрегулирует распад коллагена (Kang, Fisher, Voorhees, 1997).

Коллаген в коже подвергается продолжительному кожному ремоделированию и переворачиванию с TGF-b и AP-1. Когда кожа экспонируется солнечному свету, UV облучение абсорбируется молекулами кожи, генерирующими вредные составные части, называемые «реактивными кислородными видами (ROS)», которые затем обусловливают «окислительное повреждение» клеточных компонентов, подобных клеточным стенкам, липидным мембранам, митохондриям и ДНК. Эти ROS также играют важную роль в молекулярных путях. Облучение кожи ягодиц человека 2 MED (два раза доза UVA/UVB, которая обусловливает заметное покраснение кожи, минимальная доза эритемы) повышает генерацию перекиси водорода, ROS в течение 15 минут (Kang et al., 2003). В рамках этого же времени AP-1, который ведет к повышенной ломке коллагена, повышается и остается повышенным по крайней мере на 24 часа после UV облучения (Fisher et al., 1996). Коллаген-деградирующие MMPs, которые сверхрегулируются AP-1, также значительно повышаются в течение 24 часов UV облучения (Fisher et al., 1996). В течение 24 часов единственной дозы UV облучения может быть показан распад коллагена (Fisher et al., 1997).

Суммируя сказанное, можно сделать вывод, что UV облучение ведет к генерированию ROS и индукции AP-1, которые обусловливают продукцию MMPs с последовательно повышающимся распадом коллагена. Также UV облучение ведет к пониженной выраженности TGF-b 2, члена семьи TGF-b. Как отмечалось ранее, TGF-b промовирует образование коллагена и таким образом снижает выраженность TGF-b, что обусловливает сниженную продукцию коллагена. Исследователи продемонстрировали сниженный синтез проколлагена в течение 8 hours UV облучения (Quan, He, Kang, Voorhees, Fisher, 2002). Повышенный распад и сниженная продукция коллагена — это угловые камни фотостарения. Каждое повреждение UV индуцирует ответ раны с последовательным несовершенным восстановлением, оставляя невидимый «солнечный рубец».

Повторяющееся повреждение UV в течение жизни в конце концов ведет к развитию видимого «солнечного рубца», проявляя видимую морщинку (Kang, Fisher & Voorhees, 2001).

Как было отмечено выше, под воздействием солнечных лучей происходит утолщение рогового слоя эпидермиса как защитной реакции кожи

на повреждающее действие ультрафиолетового луча. Наблюдается также акантоз, сочетающийся с клеточной атипией, потерей полярности и неодинаковым размером клеток. В целом отмечается утолщение эпидермиса (в отличие от его истончения при внутреннем старении) как следствие хронической стимуляции ультрафиолетового луча (Kligman L.N., 1986). И только в конечной стадии фотостарения кожи наблюдается атрофия эпидермиса. Кроме того, под воздействием ультрафиолетового луча нарушается процесс созревания кератиноцитов, проявляющийся сухостью и шелушением кожи — ксерозом.

В эпидермисе могут появляться также атипичные кератиноциты, что обусловливает развитие солнечного кератоза, относящегося к предраковым заболеваниям. На открытых участках кожи (лицо, уши, шея, предплечья, тыльная поверхность кистей, голени) отмечается появление жестких, ороговевших чешуек желто-коричневого цвета, плотно спаянных с подлежащей кожей. Удаление чешуек болезненно, что является важным диагностическим признаком заболевания [17].

Меланоциты под действием солнечного света не претерпевают каких-либо структурных изменений, однако количество их в базальном слое эпидермиса и размеры увеличиваются. В результате пролиферации меланоцитов на коже образуются желто-коричневые и коричневые пятна, которые называются старческим или солнечным лентиго. Изменения пигментации кожи при солнечной геродермии могут проявляться помимо солнечного лентиго также веснушками, имеющими меньшую сезонную зависимость, в отличие от веснушек, которые возникают у людей молодого возраста, а также мелкими гипопигментированными пятнами [14].

Повреждение ультрафиолетовыми лучами клеток Лангерганса, располагающихся преимущественно в шиповатом слое эпидермиса, обладающих антигенпрезентирующей функцией и осуществляющих иммунный надзор, приводит к нарушению механизмов иммунологической защиты кожи.

Количество клеток Лангерганса уменьшается, снижается также их функциональная активность (Gilchrest B.A. et al., 1982). В результате повышается риск развития таких злокачественных новообразований, как меланома, базалиома, плоскоклеточный ороговевающий рак на подверженных воздействию солнечных лучей участках кожи.

Модель, рисующая эффект ультрафиолетового облучения на кожу. Острая УФ радиация ведет к генерации ROS, сверхрегуляции AP-1 и сниженной регуляции TGF-b. AP-1 ведет к ломке коллагена, в то время как сниженная активность TGF-b ассоциируется со сниженной продукцией коллагена. Ни одно повреждение кожи не восстанавливается превосходно; острое солнечное повреждение ведет к невидимому «солнечному рубцу». Общепринято, что повышенная природная пигментация (более темный тон кожи) связана с защитой от солнечного повреждения. Менее вероятно, что у темнокожих людей возникнет солнечный ожог после солнечной экспозиции, и у них более низкая частота рака кожи. К тому же, темно-пигментированные субъекты значительно меньше вызывают распад коллагена и меньше повреждение ДНК, чем светло-пигментированные субъекты (Fisher et al., 2002). Эти молекулярные данные поддерживают клиническое наблюдение, что темная пигментация кожи защищает от фотостарения.

В общем, считается, что молекулярные изменения фотостарения — это увеличение и усиление молекулярных изменений, связанных с хронологическим старением кожи (Fisher et al., 2002). В стареющей коже есть прирост AP-1 по сравнению с молодой кожей (Chung et al., 2000). Активность MMP также усиливается в стареющей коже человека и ассоциируется с повышенными уровнями распадающегося коллагена (в 4 раза выше у взрослых, чем у молодых субъектов) (Fisher et al., 2002). К тому же синтез проколлагена типов I и III редуцируется в стареющей коже человека (Varani et al., 2000). Сочетание усиленного распада коллагена и сниженного синтеза нового коллагена результирует в общем снижении уровней коллагена в дерме. Эти молекулярные изменения в хронологически стареющей коже имеют сходство с изменениями, связанными с фотостарением. Это поддерживает понятие о том, что фотостарение накладывается и усиливает изменения, связанные с хронологическим старением кожи.

Лечение стареющей кожи включает меры защиты от UV повреждения, медикации и процедуры для устранения существующего повреждения. Первое, что нужно сделать для предотвращения фотостарения — уменьшить количество фотонов, достигающих кожу. Для этого следует, по возможности, избегать солнца и использовать солнцезащитные средства.

В связи с тем, что повреждающим действием обладает не только УФ излучение, идущее с прямыми лучами солнца, но и отраженное от земли и окружающих предметов, проходящее сквозь облака, воду и легкую одежду, необходимо ежедневно, независимо от времени года, использовать косметику, содержащую УФ фильтры.

Все УФ фильтры делятся на химические (или органические) и физические, или экраны, содержащие частички, рассеивающие, отражающие и поглощающие УФ излучение. К органическим относятся УФВ фильтры — цинкоматы, бензофенол, парааминобензойная кислота (PABA) и ее производные — салицилаты, камфоры и др., УФА фильтры — дибензоилметан, бензофенон, производные камфоры.

Природные солнцезащитные средства — экстракты алоэ, ромашки, кофейная кислота, масло каритэ, 1-, 3-бета-глюканы и др. В качестве неорганических УФ фильтров используют диоксид титана (TiO_2), оксид цинка (ZnO), оксиды железа (Fe_2O_3, Fe_3O_4) и т. д. Помимо использования УФ фильтров существуют другие меры защиты кожи от фотостарения.

В коже в процессе эволюции сформировались защитные механизмы, позволяющие снизить повреждающее действие УФ лучей. Часть из них работает также по принципу фильтров и позволяет снизить число фотонов, достигающих уязвимые структуры кожи. В качестве химических фильтров выступают вещества, поглощающие УФ излучение — меланин, уроканиновая кислота. Роль физического фильтра берет на себя роговой слой, который утолщается в ответ на интенсивное УФ излучение.

Прямое повреждающее действие УФ излучения на биоткани лишь отчасти ответственно за фотостарение. Более серьезный вклад в этот процесс вносят реакции с участием свободных радикалов, образующихся как в результате прямого действия УФ излучения, так и сопровождающих вызванную им воспалительную реакцию. Поэтому большую роль в защите кожи от УФ излучения играют антиоксиданты — вещества, обезвреживающие свободные радикалы и блокирующие реакции с их участием.

В коже существует надежная антиоксидантная система, состоящая из жирорастворимых антиоксидантов, поступающих на поверхность кожи с кожным салом — альфа-токоферол, бета-каротин, сквален, и защищающая кератин и липиды эпидермиса от свободнорадикального окисления.

Кроме того, в клетках эпидермиса присутствует целый набор антиоксидантов ферментной и неферментной природы. К первым относятся супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза. В мембранах кератиноцитов много альфа-токоферола, блокирующего реакции перекисного окисления липидов. В цитоплазме клеток содержится аскорбиновая кислота, которая является восстановителем для альфа-токоферола.

Кроме того, антиоксидантными свойствами обладают также женские половые гормоны, серосодержащие аминокислоты, растворимые предшественники меланина, мелатонин. Однако антиоксиданты белковой природы, как и другие белки, повреждаются УФ излучением и снижают свою активность. Другие антиоксиданты в процессе борьбы со свободными радикалами окисляются и требуют восстановления.

Поддержать естественную антиоксидантную систему кожи на должном уровне можно с помощью косметических средств, содержащих антиоксиданты.

Антиоксиданты в косметике, как и в коже, делятся на жирорастворимые (липофильные) и водорастворимые (гидрофильные).

Из жирорастворимых чаще всего используют альфа-токоферол, каротиноиды, сквален, убихинон, из водорастворимых — витамин С, а также растительные полифенолы (флавоноиды).

Источником флавоноидов, оказывающих антиоксидантное, противовоспалительное и сосудосуживающее действие, чаще всего являются экстракт зеленого чая, виноградных косточек, коры приморской сосны, гинкго, ромашки приморской, календулы лекарственной, василька синего и др. растений.

В связи с тем, что реакции с участием свободных радикалов, вызванные УФ излучением, разворачиваются в коже достаточно быстро, важно обеспечить надежную защиту до начала действия повреждающего фактора. Поэтому антиоксиданты и УФ фильтры стали обязательным компонентом дневных и солнцезащитных кремов, а также средств декоративной косметики.

Постоянно используя косметические средства, содержащие антиоксиданты, и избегая солнечных ванн, можно существенно замедлить скорость старения кожи.

При имеющихся уже признаках фотостарения (морщины, пигментные пятна, телеангиоэктазии и т. д.) целесообразно применять не только защитные, но и лечебные средства. Фотозащита относится к мерам, которые могут быть приняты для защиты от UV поражения, и достигается солнцезащитными кремами, защищающей от солнца одеждой и воздержанием от попадания прямых лучей солнца. Солнцезащитные кремы определяются как препараты, защищающие от UV повреждения и солнечного ожога, морщин и пигментных изменений (Gilchrest, 1996). Фактор защиты от солнца (SPF) относится к уровню защиты от ультрафиолета В и не считается защитой от ультрафиолета А. Следует выбирать солнцезащитное средство с SPF 15 или выше, солнцезащитные кремы следует использовать каждые 2–3 часа, особенно при деятельности на свежем воздухе.

Теория фотостарения появилась в середине 80-х годов XIX в. и вскоре стала сенсацией. То, что всегда считалось необратимыми возрастными изменениями кожи, борьба с которыми — удел безумцев или шарлатанов, оказалось чем-то вроде болезни, которая поддается лечению. И уже в 1986 г. появились работы А.М. Клигмана, которые продемонстрировали способность препаратов транс-ретиноевой кислоты (третиноина) устранять многие признаки фотостарения и восстанавливать нормальную структуру кожи. Вслед за работами Клигмана на страницы медицинских журналов хлынул поток публикаций, посвященных лечению фотостарения. Как только способность третиноина устранять признаки старения

получила подтверждение, внимание производителей косметики обратилось в сторону как третиноина, так и других соединений сходного действия (ретиноидов).

Ретиноиды, которые ранее использовались в дерматологической практике для лечения акне и некоторых других кожных заболеваний, сопровождающихся дискератозом (например, ихтиозом), перешагнули пропасть, отделяющую лекарства от косметических средств, и открыли эру космецевтики [18].

Учитывая многообразие факторов, участвующих в патогенезе фотостарения, коррекция этого состояния кожи должна носить комплексный подход и включать как общие, так и местные методы лечения. Разработка комплексной программы лечебных мероприятий зависит от того, насколько правильно и полно поставлен диагноз. В этом специалисту помогают различные классификации, определяющие степень выраженности клинических признаков увядания. К наиболее часто используемым относят классификации Глогау, Монгейта и Фултона.

Классификация Глогау предусматривает 4 типа или стадии увядания:

1-я стадия — отсутствие морщин. Преждевременное фотостарение с легкими расстройствами пигментации, отсутствием кератоза и мелких морщин. Наблюдается в возрасте от 20 до 35 лет;

2-я стадия — закладка морщин. Фотостарение средней степени выраженности, начало развития сенильного лентигиноза, кератоза, формирование мимических морщин вокруг рта. Наблюдается в возрасте от 35 до 50 лет;

3-я стадия — морщинистая стадия. Фотостарение выраженное, видимые признаки дисхромии, телеангиэктазии, кератоз, морщины видимы даже в покое. Наблюдается в возрасте старше 50 лет;

4-я стадия — окончательное формирование морщин. Фотостарение крайней степени выраженности. Кожа желто-серого цвета, единичные образования эпителиального рака кожи, по всей поверхности выраженные морщины, проявляющиеся и в покое. Наблюдается в возрасте от 60 до 80 лет.

Классификация Монгейта и Фултона предусматривает оценку в баллах, а также наличие следующих признаков:

— эпидермальные образования (веснушки, пигментные пятна, телеангиэктазии, себорейный и актинический кератоз, рак кожи, сенильные комедоны);

— дермальные повреждения (морщины, поперечная исчерченность, нарушение общего тона кожи, ее огрубение, атрофия, миллиум).

Каждый из признаков оценивается в баллах от 1 до 4 и исходя из полученной суммы определяется необходимая глубина проведения химического пилинга: сумма от 1 до 4 баллов — рекомендован косметический уход; сумма 5–9 баллов — поверхностный химический пилинг гликолевой, молочной кислотой, пилинг раствором Джесснера; сумма 10–14 — срединный химический пилинг; сумма выше 15 баллов — глубокий химический пилинг или лазерная шлифовка кожи.

Основным принципом наружной коррекции признаков фотоиндуцированного старения кожи является отшелушивание поверхностных слоев эпидермиса и стимуляция образования кератиноцитов.

Методом выбора № 1 является проведение поверхностного химического пилинга альфа-гидроксикислотами (гликолевая, молочная, лимонная). Назначение пилинга требует знания определенных параметров — тип кислоты в данном продукте, метод и степень нейтрализации, концентрация и т.д.

Процедуры проводят с постепенным повышением концентрации гликолевой кислоты (от 25 до 70 %) и с обязательным дополнительным применением в домашних условиях эмульсии, содержащей 12–15 % гликолевой кислоты (на ночь) и эмульсии с витамином С (20 %) и фотозащитой (утром). Если кожа клиентки «привыкшая» к поверхностному химическому пилингу, допустимо доведение содержания гликолевой кислоты до 70 % уже с первой–второй процедуры.

Проведение поверхностного химического пилинга альфа-гидроксикислотами позволяет уменьшить плотность рогового слоя, выраженность морщин, улучшить гидратацию кожи, цвет и текстуру.

Методом выбора при гелиодермите средней степени выраженности является ретиноевая кислота. Начальная схема применения варьирует в зависимости от фототипа кожи, степени фотосенсибилизации и выраженности признаков фотостарения. В первый месяц лечения проводят ежедневные аппликации 0,02 % ретиноевой кислоты, затем переходят на концентрацию 0,05 %. При нанесении эмульсии периорбитальную зону следует обходить. При хорошей переносимости, отсутствии эритемы, жжения и зуда кожи ежедневные аппликации следует продолжать в течение года (с остановкой на период инсоляции). Установлено, что видимый эффект наблюдается не ранее чем через 6 месяцев после непрерывного лечения и достигает максимума через десять месяцев.

При более выраженном гелиодермите монотерапии ретиноевой кислотой недостаточно. Рекомендуется сочетать применение ретиноевой кислоты с лазерным или химическим пилингом.

Процедуры по шелушению усиливают топическим применением энзимов, жирорастворимых антиоксидантов (альфа-токоферол, бета-каротин) и водорасторимых антиоксидантов (аскорбиновая кислота, глютатион).

Общая терапия и защита кожи от агрессии ультрафиолетового излучения. Первые исследования, проведенные более 10 лет назад, продемонстрировали, что пищевые добавки, состоящие из комплекса витаминов и олигоэлементов, способны оказывать действие на внешние признаки фотостарения, а также замедлять их развитие. Экспериментальным путем было установлено, что органический кремний играет в этом плане ключевую роль. Витамин А ответствен за обновление кератиноцитов. Под действием ультрафиолетового излучения наблюдается явление дискератоза (повреждение структуры кератиноцитов), которое можно корректировать путем введения дополнительных доз витамина А.

Белки коллагеновых структур чрезвычайно чувствительны к воздействию на них свободных радикалов. При этом возможно как прямое, так и опосредованное повреждение коллагеновых волокон через развитие вторичного воспаления (острого или хронического), что в конечном счете изменяет качество кожи. Витамины С и Е участвуют в восстановлении поврежденных клеточных мембран, а ассоциация витамина Е с органическим кремнием повышает реакцию иммунной системы.

В настоящее время существует большой выбор пищевых добавок, действие которых направлено на лечение и профилактику фотостарения. Большинство из них представляют собой сочетание «физиологических» доз олигоэлементов (органический кремний и сульфат меди) с витаминным комплексом (токоферола ацетат, ретинола пальмитат, никотинамид, перидоксин, рибофлавин, аскорбиновая кислота).

При назначении комплексных мероприятий следует учитывать также тесную связь фотостарения с хронобиологическим, и при необходимости сочетать вышеперечисленные процедуры с заместительной гормональной терапией как наружной, так и общей.

Основным средством против фотостарения являются ретиноиды. Еще в 1986 г. А.М. Клигманом была впервые продемонстрирована способность транс-ретиноивой кислоты (третиноина) устранять многие признаки фотостарения и восстанавливать нормальную структуру кожи. Впоследствии эта способность ретиноидов была многократно подтверждена другими авторами.

Ежедневное применение кремов, содержащих ретиноиды, в частности, третиноина 0,1 %, заметно сокращает признаки фотостарения. Активация регенеративных процессов в коже является эффективным методом в борьбе с фотостарением. В этом ключе целесообразно использовать различные отшелушивающие средства — пилинги как химические (фенолом, трихлоруксусной кислотой (ТСА), альфа-гидроксильными кислотами (АНА)), так и аппаратные — дермобразия, лазерная шлифовка (эрбиниевые и CO_2-лазеры). Наряду со стимуляцией регенерации кожи эти методы являются высокоэффективными в борьбе с гиперпигментацией, которая является одним из характерных признаков фотостарения кожи и не поддается консервативной терапии 2–4 % гидрохиноном, койевой, аскорбиновой, фитиновой, лимонной, гликолевой кислотами.

С давних пор известно, что контролируемое повреждение верхнего слоя кожи может давать омолаживающий эффект. В ответ на повреждение происходит активация регенеративных процессов, и в результате наблюдается не только заживление раны, но и общее улучшение структуры стареющей кожи. Поэтому наряду с ретиноидами для лечения фотостарения применяется пилинг фенолом (глубокий) и трихлоруксусной кислотой (средний).

Альтернативой фенолу являются концентрированные препараты *α*-гидроксикислот (АНА). Здесь наиболее часто используется гликолевая кислота в концентрациях 50–70 %. Считается, что она действует не столько как отшелушивающий агент, сколько как прямой стимулятор синтеза межклеточного вещества дермы [23].

Отшелушивание кожи можно осуществлять аппаратными методами — дермабразией и лазерной шлифовкой. Особую популярность здесь завоевали лазеры на углекислоте (CO_2-лазеры) и эрбиевые лазеры. Лазерное излучение поглощается водой, содержащейся в коже, его энергия переходит в тепло, в результате чего эпидермис почти мгновенно испаряется (или вапоризуется, от англ. *vapor* — пар). В зоне воздействия лазерного луча наблюдается не только вапоризация, но и более или менее глубокая коагуляция ткани, затрагивающая дерму. Постепенно на месте испарившегося эпидермиса появляется новый, а в зоне коагуляции происходит усиленный синтез коллагеновых волокон. Если зона коагуляции слишком обширна, нормальная регенерация становится невозможной, и на коже образуются шрамы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Xu Y., Shao Y., Voorhees J.J., Fisher G.J. Oxidative inhibition of receptor type protein-tyrosine phosphatase kappa by ultraviolet irradiation activates epidermal growth factor receptor (EGFR) in human keratinocytes // J. Biol. Chem. 2006. 281(37): 27389–97.

2. Олисова О.Ю., Громова С.А., Смиренная В.А. Фотостарение кожи: современный взгляд на проблему // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010. № 2. С. 58–62.
3. Снарская Е.С. Фотостарение кожи: современные аспекты // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 2. С. 98–103.
4. Yasui H., Sakurai H. Chemiluminescent detection and imaging of reactive oxygen species in live mouse skin exposed to UVA // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000. 269(1): 131–6.
5. Pandel R., Poljsak B., Godic A., Dahmane R. Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention // ISRN Dermatol. 2013: 930164.
6. Снарская Е.С., Молочков В.А., Франк Г.А., Завалишина Л.Э. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы при базально-клеточном и метатипическом раке кожи // Архив патологии. 2005. № 3. С. 141–6.
7. Warmuth I., Harth Y., Matsui M.S., Wang N., DeLeo V.A. Ultraviolet radiation induces phosphorylation of the epidermal growth factor receptor // Cancer Res. 1994. 54(2): 374–6.
8. Xu Y., Voorhees J.J., Fisher G.J. Epidermal growth factor receptor is a critical mediator of ultraviolet B irradiation-induced signal transduction in immortalized human keratinocyte HaCaT cells // Am. J. Pathol. 2006. 169(3): 823–30. 9. Rittié L., Fisher G.J. UV-light-induced signal cascades and skin aging // Ageing Res. Rev. 2002. 1(4): 705–20.
10. Peus D., Vasa R.A., Meves A., Pott M., Beyerle A., Squillace K., Pittelkow M.R. H2O2 is an important mediator of UVB-induced EGF-receptor phosphorylation in cultured keratinocytes // Invest. Dermatol. 1998. 110(6): 966–71.
11. Xu Y., Shao Y., Zhou J., Voorhees J.J., Fisher G.J. Ultraviolet irradiation-induces epidermal growth factor receptor (EGFR) nuclear translocation in human keratinocytes // J. Cell Biochem. 2009. 107(5): 873–80.
12. Jean C., Blanc A., Prade-Houdellier N., Ysebaert L., Hernandez-Pigeon H., Al Saati T. et al. Epidermal growth factor receptor/ beta-catenin/T-cell factor 4/matrix metalloproteinase 1: a new pathway for regulating keratinocyte invasiveness after UVA irradiation // Cancer Res. 2009. 69(8): 3291–9.
13. El-Abaseri T.B., Fuhrman J., Trempus C., Shendrik I., Tennant R.W., Hansen L.A. Chemoprevention of UV light-induced skin tumorigenesis by inhibition of the epidermal growth factor receptor // Cancer Res. 2005. 65(9): 3958–65.
14. Massague' J., Blain S.W., Lo R.S. TGFb aignaling in growth control, cancer, and heritable disorders // Cell. 2000. 103(2): 295–309.
15. Quan T., He T., Kang S., Voorhees J.J., Fisher G.J. Ultraviolet irradiation alters transforming growth factor beta/smad pathway in human skin in vivo // J. Invest. Dermatol. 2002. 119(2): 499–506.
16. Quan T., He T., Kang S., Voorhees J.J., Fisher G.J. Solar ultraviolet irradiation reduces collagen in photoaged human skin by blocking transforming growth factor-beta type II receptor/ Smad signaling // Am. J. Pathol. 2004. 165(3): 741–51.
17. Quan T., He T., Shao Y., Lin L., Kang S., Voorhees J.J., Fisher G.J. Elevated cysteine-rich 61 mediates aberrant collagen homeostasis in chronologically aged and photoaged human skin // Am. J. Pathol. 2006. 169(2): 482–90.
18. Kang S., Chung J.H., Lee J.H., Fisher G.J., Wan Y.S., Duell E.A., Voorhees J.J. Topical N-acetyl cysteine and genistein prevent ultraviolet-light-induced signaling that leads to photoaging in human skin in vivo // J. Invest. Dermatol. 2003. 120(5): 835–41.
19. Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ Topical tretinoin for photoaged skin // J. Am. Acad. Dermatol. 1986. 15(4Pt2):836–59.
20. Goldfarb M.T., Ellis C.N., Weiss J.S., Voorhees J.J. Topical tretinoin and photoaged skin // Cutis 1989. 43(5):476–82.
21. Kligman A.M. Current status of topical tretinoin in the treatment of photoaged skin // Drugs Aging. 1992. 2(1):7–13.
22. Stuzin J.M., Baker T.J., Gordon H.L. Treatment of photoaging. Facial chemical peeling (phenol and trichloroacetic acid) and dermabrasion // Clin. Plast. Surg. 1993. 20(1):9–25.
23. Moy L.S., Howe K., Moy R.L. Glycolic acid modulation of collagen production in human skin fibroblast cultures in vitro // Dermatol. Surg. 1996. 22(5): 439–441.
24. Фержтек О. Косметика и дерматология. — М.: «Медицина». 1990. С 55–65.
25. Bhawan J., Andersen W., Lee J., Labadie R., Solares G. Photoaging versus intrinsic aging: a morphologic assessment of facial skin // J. Cutan. Pathol. 1995. 22(2):154–159.
26. Kligman L.H. Photoaging. Manifestation, prevention and treatment // Clin. Geriatr. Med. 1989. 5(1): 235–251.
27. Dalle Carbonare M., Pathak M.A. Skin photosensitizing agents and the role of reactve oxigen species in photoaging // J. Photochem. Photobiol. 1992. 30; 14(1–2):105–124.
28. Tedesco A.C., Martinez L., Gonzalez S. Photochemistry and photobiology of actinic erythema: defensive and reparative cut a neous mechanisms // Braz. J. Med. Biol. Res. 1997. 30(5):561–75.
29. Fisher G.J., Wang Z.Q., Datta S.C., Varani J., Kang S., Voorhees J.J. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light // N Engl. J. Med. 1997. 337(20):1419–1428.
30. Voss W. Sun protection: dermatological and cosmetical aspects // SOFW-Journal. 2000. 126 (7): 16–27.
31. Nordlund J.J., Abdel Malek Z.A. Pigment cell biology: an historical review // J. Invest. Dermatol. 1989. 92: 53 c–60 c.

32. Hill H.Z., Li W., Xin P. and Mitchell D.L. Melanin: a two edged sword? // Pigment Cell. Research. 1997. 10:158–161.
33. Polo K.F. A short textbook of cosmetology // Verlag fur chemische industrie, H. Ziolkowsky GmbH, D-86150. Augsburg, 1998. P. 86–128.
34. Giacomoni P.U., Gan D., Ingrassia M., Muizzuddin N., Maes D., Marenus K., Mammone T. Protection against indirect photodamage in human skin and in living skin equivalents // SOFW-Journal. 2000. 126 (7): 2–5.
35. Kelly G.S. Squalene and its potential clinical uses // Altern. Med. Rev. 1999. 4(1):29–36.
36. Thiele J.J., Schroeter C., Hsieh S.N., Podda M., Packer L. The antioxidant network of the stratum corneum // Curr. Probl. Dermatol. 2001. 29: 26–42.
37. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: «Наука». 1972.
38. Shindo Y., Witt E., Packer L. Antioxidant defense mechanisms in murine epidermis and dermis and their responses to ultraviolet // J. Invest. Dermatol. 1993. 100(3):260–265.
39. Steenvoorden D.P., van Henegouwen G.M. The use of endogenous antioxidants to improve photoprotection // Photochem. Photobiol. 1997. 41(1–2):1–10.
40. Jarnicka A., Arct J., Mojski M. Cosmetic application of flavonoids — practical aspects // CHI Cosmetic&Housenhold ingrediends. Warsaw: Proceedings. 2000. P. 26–37.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА

А.М. МАННАНОВ, К.Н. ХАИТОВ, Х.А. АБИДОВ

Ташкентский педиатрический медицинский институт

ХУЛОСА

ПСОРИАЗНИ ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ТАМОЙИЛЛАРИ

А.М. Маннанов, К.Н. Хаитов, Х.А. Абидов

Ушбу мақола псориаз касаллигини даволашнинг замонавий тамойилларини ўрганишга бағишланган. Унда псориазни даволанишида қўлланиладиган маҳаллий терапия, систематик терапия, фототерапия ва биологик терапия усулларининг самарадорлигини илмий адабиётда ўрганиб чиқилгани ёритилиб берилган.

Калит сўзлар: псориаз, маҳаллий терапия, систематик терапия, фототерапия.

sUmmary

modern aspects of the psoriasis treatment

A.M. Mannanov, K.N. Khaitov, Kh.A. Abidov

The issues devoted to studying the modern principles of the psoriasis treatment are considered in the article. The article highlights the study of the efficiency of external therapy, systemic therapy, phototherapy and biologic therapy of psoriasis in the scientific literature.

Keywords: psoriasis, external therapy, systemic therapy, phototherapy.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА

А.М. Маннанов, К.Н. Хаитов, Х.А. Абидов

В статье рассматриваются вопросы о современных методах лечения псориаза. Представлены данные из научных литературных источников об изучении эффективности наружной, системной биологической и фототерапии псориаза.

Ключевые слова: псориаз, наружная терапия, системная терапия, фототерапия.

Псориаз — хронический дерматоз мультифакториальной природы — характеризуется длительным рецидивирующим течением и имеет тенденцию не только роста заболеваемости, но и увеличения числа резистентных к лечению форм [19, 20]. По данным различных авторов, это распространенное дерматологическое заболевание, которое встречается у 2–4 % населения мира всех возрастов [22, 25, 26, 54].

Частота псориаза среди населения развитых стран Европы составляет 1,4–2,8 %, а всего в Европе псориазом болеют около 5 млн человек [34]. Частота заболеваемости детей до 16 лет составляет 4,1 % [64]. Необходимо подчеркнуть,

что в последние 15 лет наблюдается рост количества больных, поражение появляется в более молодом возрасте, увеличивается доля тяжелых форм псориаза, резистентных к различным методам терапии (псориатическая эритродермия, псориатическая артропатия) [60], что приводит к инвалидизации больных и значительному снижению качества их жизни. Целью лечения псориаза является стабилизация и купирование проявлений кожного процесса, сохранение или восстановление трудоспособности и повышение качества жизни больных. При выборе тактики лечения необходимо учитывать возраст и пол больного, стадию заболевания, клиническую форму, распространенность и локализацию псориатического процесса, наличие сопутствующей патологии, эффективность и переносимость предшествующей терапии [5]. Так, при локализации высыпаний на открытых участках кожного покрова (лицо, волосистая часть головы, кисти) болезнь оказывает значительное влияние на качество жизни и вызывает тяжелые психоэмоциональные переживания [67]. По данным исследования G. Krueger и соавт. (2001), 40 % больных псориазом были разочарованы неэффективностью получаемого лечения и 32 % считали лечение недостаточным [49].

Лечение псориаза должно быть комплексным и сочетать применение препаратов как для местной (наружной), так и системной терапии.

Современная дерматология располагает широким спектром средств для лечения больных псориазом.

Применяемые в настоящее время методы терапии включают дезинтоксикационное и седативное воздействие, транквилизаторы, витамины, иммуномодуляторы и иммуносупрессанты, физиотерапию и наружные средства [1, 21, 27].

В прогрессирующей стадии назначают гипосенсибилизирующие препараты — 30 % раствор натрия тиосульфата по 10 мл внутривенно, всего 10–15 вливаний; 25 % раствор магния сульфата по 5–10 мл внутримышечно (10–12 инъекций); 10 % раствор кальция глюконата по 5,0–10,0 мл внутримышечно (10–12 инъекций), антигистаминные средства (1 раз в день фексофенадин, 180 мг, или лоратадин, 0,01, или эбастин, 10 мг). При выраженном зуде, невротических жалобах и нарушениях сна рекомендуют антигистаминные препараты с седативным действием: хлорпирамин по 0,025 г, или клемастин по 0,001 г, или хифенадин по 0,025 г 2–3 раза в день. В тяжелых случаях (ночной зуд, бессонница) показано парентеральное введение антигистаминных препаратов: 2 % раствор хлорпирамина, 0,1 % раствор клемастина по 1–2 мл на ночь [5, 21]. Также назначают витамины, активно влияющие на метаболические функции: ретинол + витамин Е по 1 капсуле 2 раза в день в течение 3–4 недель, пиридоксин по 2 мл 5 % раствора внутримышечно ежедневно или через день, всего 15 инъекций или 2 мл 6 % раствора витамина B_1, внутримышечно ежедневно или через день, всего 15 инъекций, или цианкобаламин по 500 мкг внутримышечно через день, всего 15 инъекций.

Среди препаратов, обладающих дезинтоксикационным свойством, наиболее часто используют реамберин, реополиглюкин, изотонический раствор хлорида натрия, которые при прогрессировании заболевания вводят по 400 мл 1–4 раза в неделю, на курс 5–7 вливаний.

Детоксицирующая гемосорбция в течение многих лет применяется для лечения тяжелых форм псориаза в комплексе с традиционными методами лечения. Она способствует в дальнейшем более доброкачественному течению дерматоза у больных псориатическим артритом, псориатической эритродермией, пустулезным и экссудативным псориазом. По принципу эфферентного воздействия используется и плазмаферез, дающий выраженный терапевтический эффект [5, 21].

При нарушениях функции печени, липидного обмена показаны гепатопротекторы (эссенциале, ЛИВ-52, дипромоний, фосфаден и др.). М.М. Хобейш [26] и Ю.С. Бутов с соавт. [2] отмечают положительную динамику кожного процесса при применении гепатопротекторов (гептрала и фосфоглива соответственно) у больных псориазом с функциональными нарушениями гепатобилиарной системы. Применение гепанорма показано при назначении больным системной терапии (метотрексата, ретиноидов, ПУВА-терапии) с целью нивелирования гепатотоксического воздействия. Этот способ комплексной терапии позволяет повысить эффективность и сократить сроки лечения больных псориазом [6].

Больным псориатическим артритом назначают нестероидные противовоспалительные средства: ибупрофен, индометацин (метиндол), ортофен, напросин, мефенамовую кислоту.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что у больных псориазом повышение фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) играет важную роль в сосудистом звене патогенеза дерматоза, отражает избыточный ангиогенез и, как следствие, нарушение функции эндотелиальных клеток. Иммунные нарушения могут поддерживаться и усугубляться расстройствами микроциркуляции, что приводит к утяжелению и хронизации патологического процесса. Применение цитостатической терапии в сочетании с сулодексидом оказывает нормализующее действие на дисфункцию эндотелия и гемостаз, способствуя более быстрому улучшению или разрешению патологического процесса [17, 28]. Кроме того, улучшению микроциркуляции способствуют ксантинола никотинат по 0,15 г внутрь после еды в течение 4–6 недель или пентоксифиллин по 0,2 г 3 раза внутрь также после еды в течение 4–6 недель [21].

Системная терапия. Из средств системной терапии используют цитостатические препараты, иммунодепрессанты, ретиноиды и генно-инженерные препараты. Побочные эффекты системной терапии больных псориазом могут быть минимизированы, а эффективность повышена путем комбинации различных методов лечения [5].

Более 40 лет при лечении псориаза применяется *метотрексат.* Механизм его действия связан с ингибированием дигидрофолатредуктазы, превращающей дигидрофолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую и являющейся донором одноуглеродных групп в синтезе пуриновых нуклеотидов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. В связи с этим одновременное назначение фолиевой кислоты помогает избежать метаболической анемии [53].

Циклоспорин А — циклический полипептид, выделенный из гриба Tolypocladium inflatum gams, обладает иммуносупрессивным действием посредством подавления активности Т-клеток и снижения их антигенной чувствительности за счет интерлейкинового механизма. Препарат обладает высокой эффективностью при лечении распространенного торпидно протекающего псориаза, псориатической эритродермии [13, 33].

С 1997 г. для лечения рефрактерных форм псориаза используются *ароматические ретиноиды* II поколения, основой химической формулы которых является *ацитретин*. Препарат тормозит пролиферацию клеток эпидермиса, нормализует процесс ороговения, оказывает иммуномодулирующее действие. Эффективность средства зависит от дозы: более высокие дозы приводят к более быстрому разрешению псориатических высыпаний [42].

Лечение среднетяжелых и тяжелых форм псориаза (более 10 % поверхности тела) проводят с учетом коморбидных состояний, таких как метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, дислипидемия. По данным статистических исследований, подобные коморбидные состояния при псориазе наблюдаются чаще, чем в общей популяции [29]. Также при лечении тяжелых форм псориаза целесообразно применение малых доз *сандиммуна*, оказывающего иммуномодулирующее действие и имеющего более высокую терапевтическую эффективность [3].

Таким образом, при лечении псориаза необходимо учитывать риск побочных эффектов от проводимой системной терапии соответственно коморбидным состояниям, выявляемым индивидуально у каждого больного. Действительно, некоторые фармакологические препараты могут негативно влиять на сердечно-сосудистые и метаболические сопутствующие заболевания. Связь между псориазом и сердечно-метаболическими расстройствами имеет важные клинические последствия. Во-первых, системная терапия псориаза может негативно влиять на обменные сопутствующие заболевания, особенно в случае непрерывного и длительного лечения. В частности, метотрексат следует назначать с осторожностью при ожирении, сахарном диабете, неалкогольной жировой болезни печени в связи с повышением риска фиброза печени [59]. Циклоспорин А может вызвать появление или усугубить течение артериальной гипертензии, усилить инсулинорезистентность и повлиять на метаболизм жирных кислот, так как обладает нефротоксичностью.

Ацитретин также способствует гипертриглицеридемии и/или гиперхолестеринемии [40].

Таким образом, при ведении больных псориазом необходимо учитывать все данные.

Фототерапия. Особое место в лечении псориаза отводится *фототерапии*. Целебные свойства солнечного света известны еще со времен Гиппократа. Наиболее активной частью солнечных лучей является ультрафиолетовое излучение, спектр которого подразделяют на три диапазона: коротковолновый (диапазон УФС, длина волн 100–280 нм), средневолновый (диапазон УФВ, длина волн 280–320 нм) и длинноволновый (диапазон УФА, длина волн 320–400 нм) [4].

С созданием искусственных источников света появилась возможность дозированного использования с лечебной целью ультрафиолетового излучения, что легло в основу создания различных методов фототерапии. В дерматологической практике используются, главным образом, диапазоны УФВ и УФА. Каждый из них имеет некоторые особенности фотобиологического действия [4].

Положительный эффект ультрафиолета на псориатическую кожу связан с избирательным угнетением Т-клеточного звена иммунитета. По данным литературы, выделяют следующие направления действия фототерапии:

— противовоспалительное;
— иммуносупрессивное;
— антипролиферативное [14].

Фотоиммунологическое воздействие связано с глубиной проникновения ультрафиолетовых лучей. УФБ лучи воздействуют на эпидермальные кератиноциты и клетки Лангерганса, УФА лучи проникают в более глубокие слои кожи и оказывают действие на дермальные фибробласты, дендритные клетки и клетки иммунной системы. Положительный эффект ультрафиолетового излучения обусловлен апоптозом Т-клеток, снижением количества клеток Лангерганса, изменением продукции цитокинов, факторов роста (EGF, VEGF), молекул адгезии и нейропептидов [12, 65]. Назначение фототерапии целесообразно при распространенном кожном процессе.

Широко используется *фотохимиотерапия (ПУВА-терапия),* методы которой основаны на

комбинированном применении псораленовых фотосенсибилизаторов (фурокумаринов) и длинноволнового ультрафиолетового излучения (длина волн 320–400 нм). Лечение проводится по методике 3- или 4-разового облучения в неделю, в среднем на курс 20–30 процедур [14].

Первые исследования, выявившие эффективность метода ПУВА-терапии, были проведены в 1974 г. J. Parrish с соавт. [57]. В дальнейшем полученные данные были подтверждены многочисленными исследованиями, проведенными в разных странах. В настоящее время ПУВА-терапия прочно вошла в практику дерматовенерологов и является одним из наиболее эффективных методов лечения распространенных и тяжелых форм псориаза. Достаточно сказать, что она приводит к клиническому разрешению или значительному улучшению у 70–95 % больных [4].

В мировой практике при проведении ПУВА-терапии в качестве фотосенсибилизаторов наиболее часто применяются *8-метоксипсорален, 5-метоксипсорален* и *4-, 5-, 8-триметилпсорален,* а также их производные. Псораленовые фотосенсибилизаторы активируются только после УФА облучения, метаболизируются в печени и выводятся с мочой в течение 12–24 ч. Один из основных механизмов действия ПУВА-терапии заключается во взаимодействии активированного фотосенсибилизатора с ДНК клеток, в результате чего образуются монофункциональные, а затем бифункциональные связи с пиримидиновыми основаниями, что приводит к формированию перекрестных сшивок между цепями ДНК, подавлению синтеза нуклеиновых кислот и белков и торможению, таким образом, клеточной пролиферации. Возбужденные молекулы фотосенсибилизатора могут взаимодействовать также с молекулярным кислородом, в результате чего образуются активные формы кислорода, в частности синглетный кислород, который повреждает мембраны клеток и активизирует циклооксигеназу и арахидоновую кислоту [30]. Фотохимические реакции приводят к нарушению экспрессии цитокинов и их рецепторов в коже, снижению пролиферативной активности и нормализации кератинизации эпидермальных клеток, стимуляции апоптоза лимфоцитов и кератиноцитов [45, 61].

Добиться более быстрого регресса псориатических высыпаний можно также путем комбинации ПУВА-терапии с другими системными *(гемодез, эссенциале, витамины, глюконат кальция и др.)* и топическими *(кальципотриол, салициловая мазь, препараты дегтя, антралина)* лечебными средствами [4].

В настоящее время селективная фототерапия (комбинация средневолнового излучения 280–320 нм) уступила свои позиции и назначается все реже для лечения псориаза. Показанием для ее назначения является псориаз, характеризующийся слабоинфильтрированными бляшками [15].

В конце прошлого века T. Fischer, затем J.A. Parrish и K.F. Jaenicke показали, что при лечении больных псориазом узкополосное (311–313 нм) средневолновое ультрафиолетовое излучение дает более значимый клинический эффект, чем широкополосное [39, 58]. С учетом этих данных фирма «Филипс» (Нидерланды) разработала *УФ лампы*, излучающие в диапазоне волн 310–315 нм, с максимальной эмиссией на длине волны 311 нм. Новый вид лечения получил название *узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии 311 нм* [41, 62]. Дальнейшими исследованиями была показана высокая эффективность этого метода и в настоящее время фототерапия 311 нм практически полностью вытеснила из клинической практики селективную [32, 35, 36, 44].

В последние годы появилась новая аппаратура (с использованием как лазерных, так и ламповых источников), позволяющая проводить лечение *монохроматическим средневолновым ультрафиолетовым излучением* на длине волны 308 нм. Благодаря наличию оптоволоконного световода она позволяет дозировать излучение отдельно на каждый очаг поражения и не затрагивать окружающую здоровую кожу, что способствует повышению эффективности лечения и уменьшению риска отрицательного действия УФ света (канцерогенного и потенцирующего фотостарения) на участки тела, свободные от высыпаний [4].

Механизмы действия средневолнового ультрафиолетового излучения на кожу больных псориазом до конца не выяснены. Основными из них являются фотомодификация молекул ДНК и опосредованная через генерацию свободных радикалов стимуляция перекисного окисления липидов. Поглощение УФ лучей нуклеотидами ведет к формированию фотопродуктов (в большей степени пиримидиновых димеров) и способствует подавлению синтеза ДНК в клетках [38, 48, 66]. Одним из главных хромофоров эпидермиса, абсорбирующим УФ лучи, является уроканиновая кислота [56]. При абсорбции ультрафиолетового излучения транс-уроканиновая кислота, присутствующая в роговом слое эпидермиса, изомеризуется в цисуроканиновую кислоту, которая стимулирует образование супрессорных Т-лимфоцитов и продукцию клетками кожи медиаторов, дающих иммуносупрессивный эффект [43, 44].

Биологическая терапия. Относительно недавно появилась новая группа препаратов — биологические, к которым относят рекомбинантные белковые субстанции, синтезированные биотехнологическим путем из живых клеток животных, растений и микроорганизмов. Показанием к их назначению являются тяжелые формы псориаза, резистентные к другим системным препаратам [8, 9].

Исследования псориаза в последнее десятилетие привели к появлению новых, высокоэффективных и узконаправленных (таргетных) средств и методов лечения тяжелых форм псориаза. Биологическая терапия обладает целенаправленной фармакологической активностью в отношении специфических молекулярых структур, ответственных за развитие псориаза. Эти средства и методы используют последние данные о том, как иммунокомпетентные клетки (Т-клетки, дендритные клетки и макрофаги) инфильтрируют кожу больных псориазом, как они взаимодействуют при помощи химических сигналов (цитокинов) друг с другом, как происходит ангиогенез в коже, что именно вызывает воспаление и повышенную пролиферацию кератиноцитов кожи [46].

В основном, уже имеющиеся новые и еще разрабатываемые средства лечения псориаза следуют одной из двух главных стратегий: анти-Т-клеточная и антицитокиновая терапия.

В биологических методах лечения псориатического артрита и тяжелых форм псориаза применяются препараты, действие которых направлено непосредственно на клетки, участвующие в развитии болезни. К числу этих препаратов относятся *этанерсепт (энбрел), адалимумаб (хумира), эфализумаб (раптива)* и *инфликсимаб (ремикейд).*

Существует несколько видов моноклональных антител (МАТ). Их названия оканчиваются на «-mab» (от англ. Monoclonal antibodies): адалимумаб, базиликсимаб, инфликсимаб, натализумаб, омализумаб, тоцилизумаб и др. Различить источник получения таких антител позволяют дополнительные буквы в окончаниях названий препаратов. МАТ грызунов оканчиваются на «-омаб» (-omab), химерные — на «-ксимаб» (-ximab), гуманизированные — на «-зумаб» (-zumab), рекомбинантные человеческие — на «-умаб» (-umab).

Одними из наиболее часто применяемых препаратов этой группы на сегодняшний день являются ремикейд (инфликсимаб), хумира (адалимумаб) и стелара (устекинумаб).

Инфликсимаб — селективный антагонист фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), представляющий собой химерные моноклональные антитела IgG1, которые на 75 % состоят из человеческого и на 25 % из мышиного белка. Препарат быстро связывается и образует устойчивое соединение с обеими формами (растворимой и трансмембранной) человеческого ФНО-α и блокирует его взаимодействие со специфическими рецепторами, что приводит к значительному уменьшению псориатических высыпаний на коже и суставных проявлений заболевания [50].

Инфликсимаб применяют для лечения взрослых больных тяжелым и среднетяжелым псориазом, если они не отвечают на другие системные методы терапии (включая циклоспорин, ацитретин, метотрексат и ПУВА-терапию), отмечается их непереносимость или имеются противопоказания к применению. Кроме того, инфликсимаб применяют для лечения активного прогрессирующего псориатического артрита.

Препарат обладает высокой специфичностью в отношении ФНО-α. Он взаимодействует с растворимым и связанным с рецепторами ФНО-α. Связывание растворимого ФНО-α приводит к нейтрализации его провоспалительной активности. Взаимодействие с ФНО-α на поверхности клеток приводит к лизису последних, возможно, в результате активации комплемента и/или антителозависимой клеточной цитотоксичности. Период полувыведения инфликсимаба составляет 8–9,5 дня, полное выведение происходит в течение 6 месяцев [52]. Высокая эффективность препарата в монотерапии данного дерматоза и низкая токсичность показаны в работах M. A. Menter, J. M. Cush.

Адалимумаб — селективное иммунодепрессивное средство — представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Зарегистрирован к применению у взрослых больных с активным псориатическим артритом в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами. Препарат селективно связывается с фактором некроза опухоли (ФНО) и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55- и p75-рецепторами к ФНО-α.

Адалимумаб модулирует также биологические ответные реакции, которые индуцируются или регулируются ФНО-α, включая изменения уровней молекул адгезии, вызывающих миграцию лейкоцитов. Вызывает быстрое снижение уровней острофазных показателей воспаления (С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов) и сывороточных уровней цитокинов (ИЛ-6). Кроме того, отмечается снижение сывороточной активности матриксных металлопротеиназ (ММР-1 и ММР-3), вызывающих ремоделирование тканей, которое лежит в основе разрушения хряща [11].

Использование в лечении дерматоза препаратов alefacept, efalizumab, etanercept и infliximab является одним из наиболее перспективных на сегодняшний день направлений в иммунодерматологии [7]. Вместе с тем, недостаточное количество данных о возможных побочных эффектах и отдаленных результатах данного вида терапии, а также высокая стоимость лечения ограничивают их широкое использование в реальной клинической практике.

Новейший подход к лечению больных псориазом состоит в подборе специфических антител к общей для IL-12 и IL-23 субъединице p40. В настоящее время проводится исследование препаратов устекинумаб и ABT-874.

Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k с молекулярным весом около 148 600 даль-

тон, продуцируемые рекомбинантной клеточной линией и проходящие многоступенчатую очистку, включая инактивацию и удаление вирусных частиц. Обладает высоким сродством и специфичностью к субъединице p40 интерлейкинов человека ИЛ-12 и ИЛ-23. Препарат блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая их связывание с рецептором ИЛ-12R-β1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток.

Устекинумаб не может связываться с ИЛ-12 и ИЛ-23, уже связанными с рецептором ИЛ-12R-β1. Поэтому он вряд ли будет воздействовать на комплемент- или антителозависимую цитотоксичность клеток, несущих эти рецепторы. Применение препарата приводит к значительному ослаблению гистологических проявлений псориаза, включая гиперплазию и пролиферацию клеток эпидермиса. Эти данные согласуются с клинической эффективностью. Устекинумаб не оказывает существенного влияния на соотношение циркулирующих в крови иммунных клеток, включая клетки памяти и неактивированные Т-клетки, а также на концентрацию цитокинов в крови.

Анализ мРНК, выделенной из биопсийных образцов кожных очагов псориаза исходно и через 2 недели лечения, показал, что применение устекинумаба приводило к снижению экспрессии генов, кодирующих его молекулярные мишени, — ИЛ-12 и ИЛ-23, а также генов, кодирующих воспалительные цитокины и хемокины, — моноцитарный хемотаксический фактор (MCP)-1, фактор некроза опухоли (TNF)-альфа, интерферон — γ-индуцибельный белок (IP)-10 и ИЛ-8. Эти данные согласуются со значительным клиническим эффектом лечения.

Улучшение, по-видимому, зависит от концентрации устекинумаба в плазме крови. У пациентов с лучшим результатом по шкале PASI среднее значение концентрации устекинумаба в плазме крови было выше, чем у больных с меньшим клиническим эффектом. В целом, доля пациентов, у которых улучшение по шкале PASI достигало 75 %, увеличивалась по мере повышения концентрации устекинумаба в плазме крови [7].

Наружная терапия. При любой клинической форме псориаза оправданным является назначение наружной терапии. При ограниченных высыпаниях, занимающих не более 5 % кожного покрова, возможно достижение выраженного клинического эффекта применением только наружных средств.

Наружная терапия псориаза включает в себя *топические кортикостероиды, препараты кальципотриола, активированного цинка пиритионата, салициловой кислоты, серы, нафталанской нефти, ихтиола, березового дегтя.*

При выборе топической терапии важен индивидуальный подход, от которого и зависит комплаентность больного псориазом. Так, в связи с косметической неприемлемостью лечения 40 % пациентов не соблюдают режим назначения [63].

Широкий выбор лекарственных форм позволяет подобрать препарат в зависимости от локализации псориатических высыпаний. При локализации высыпаний на волосистой части головы чаще используют шампуни, аэрозоли, лосьоны, на кожу лица назначают кремы, на кожу туловища и конечностей — мази или кремы [5].

При выраженном гиперкератозе и обильном шелушении применяют кератолитические средства, такие как 2–10 % салициловая мазь 1–2 раза в сутки. При выраженной инфильтрации используют мази, содержащие 5–20 % нафталанской нефти, ихтиола, березового дегтя, которые наносят на пораженные участки 1–2 раза в сутки. Высокие концентрации препаратов не должны применяться при острой стадии заболевания [5].

Топические кортикостероиды остаются препаратами первой линии для лечения псориаза всех возрастных групп и поэтому нашли широкое применение в дерматологической практике. Эта группа препаратов применяется при любых формах псориаза в качестве монотерапии или в комбинации с другими наружными или системными средствами [23]. Эффективность топических кортикостероидных препаратов при лечении псориаза основана на выраженном противовоспалительном и иммуномодулирующем действии, связанном с механизмом гормонорецепторного комплекса, который проникает в ядро клетки мишени кожи и увеличивает экспрессию генов, кодирующих синтез пептидов, ингибирующих активность фосфолипазы. Этот механизм приводит к снижению образования медиаторов воспаления из фосфолипидов. Особенно предпочтительны комбинированные кортикостероидные мази и кремы с салициловой кислотой. Местные кортикостероидные препараты не показаны для длительного непрерывного лечения и предполагают комбинированные и ротационные схемы, т. к. длительное применение может привести к развитию побочных эффектов, таких как атрофия кожи, гипертрихоз, телеангиэктазии, стероидные акне и угнетение функции надпочечников [16].

Глюкокортикостероидные препараты для наружного применения наносят на пораженные участки 1–2 раза в сутки в течение 1–4 недель. Курс лечения сильнодействующими кортикостероидными препаратами (бетаметазон, флутиказон, флуоцинолон, клобетазол и др.) не должен превышать 2–4 недель, а их суммарная доза не должна быть более 50 г в неделю. Сильнодействующие кортикостероиды не рекомендуется назначать на кожу лица и складок. По возможности следует избегать их применения у детей, поскольку они дают ряд побочных эффектов и при длительном использовании могут вызывать атрофию кожи, телеангиэктазии, стероидные акне, гипертрихоз, стрии, вторичную пиодермию. Детям назначают нефторированные кортикостероидные препараты слабой или умеренной степени активности (гидрокортизон, гидрокортизона 17-бутират, мометазона фуроат, метилпреднизолона ацепонат и др.) [47].

Использование наружных комбинированных препаратов, содержащих кортикостероиды в комбинации с салициловой кислотой или кальципотриолом, повышает эффективность лечения [37]. Салициловая кислота усиливает проникновение других лекарственных средств, в том числе наружных кортикостероидов (бетаметазона, мометазона, флуметазона) [51]. Препараты наносят на пораженные участки кожи 1–2 раза в сутки в течение 1–4 недель.

В современном мире до сих пор продолжаются исследования по разработкам наружной терапии больных псориазом, когда на смену топическим кортикостероидным препаратам пришли кальципотриол и другие наружные средства, которые в определенной степени решили проблемы данного дерматоза. Одним из таких препаратов является 0,1 % мазь *такролимуса*, который обладает сильным иммуносупрессивным свойством и зарекомендовал себя эффективным в лечении псориаза.

Возможность такролимуса оказывать выраженный противовоспалительный эффект за счет ингибирования кальциневрина является патогенетическим обоснованием его использования у больных псориазом, в то же время до минимума сведены системные побочные эффекты, свойственные для сильных иммуносупрессантов. Таким образом, у больных псориазом целесообразно использование топических иммуносупрессантов, исключающих известные побочные эффекты кортикостероидов, когда в большинстве случаев достигается стабильная ремиссия псориатического процесса.

Методика использования 0,1 % мази такролимуса заключается в следующем: на пораженные участки кожи наносится мазь тонким слоем 2 раза в день в течение 15–20 дней. При этом отмечается клинический эффект (уменьшение эритемы, шелушения и появление псевдоатрофического ободка вокруг папулезных элементов). Отсутствие каких-либо побочных эффектов от применения мази является очередным положительным аргументом в пользу этого препарата при лечении больных псориазом [18].

Синтетические аналоги витамина $Д_3$ хорошо зарекомендовали себя в качестве высокоэффективных антипсориатических средств. Наиболее известен из этой группы *кальципотриол*. Принцип действия препарата основан на кератопластическом эффекте витамина $Д_3$: он тормозит пролиферацию кератиноцитов и моделирует эпидермальную дифференцировку, а также обладает иммуномодулирующим эффектом, в частности, уменьшая экспрессию ИЛ-2 и ИНФ-γ [31]. Кальципотриол обладает кумулятивным действием, в связи с чем терапевтический эффект наблюдается через 1–2 недели от начала лечения.

В отличие от топических стероидов возможно длительное применение данной группы препаратов. Для достижения максимального терапевтического эффекта возможно комбинированное назначение кальципотриола и топических стероидов.

В терапии вульгарного псориаза используют наружные препараты, содержащие кальципотриол [55]. Для усиления действия кальципотриола и уменьшения побочных эффектов (в частности, раздражения кожи) целесообразно применять его в сочетании с бетаметазоном [37]. Комбинированный препарат, содержащий кальципотриол и бетаметазон, назначают в прогрессирующую стадию заболевания 1 раз в сутки, не более 100 г в неделю в течение 4 недель. В стационарную и регрессирующую стадии переходят на лечение кальципотриолом 2 раза в сутки не более 100 г в неделю (площадь обработки должна составлять не более 40 % кожного покрова). Препарат не используют на кожу лица, с осторожностью применяют на кожу складок.

Активированный цинк пиритионат в виде 0,2 % крема и аэрозоля, а также 1 % шампуня дает противовоспалительный и антипролиферативный эффект и с успехом применяется для лечения кожи как туловища и конечностей, так и волосистой части головы [10]. Крем и аэрозоль применяют 1–2 раза в сутки с постепенной отменой по мере улучшения кожного процесса. Шампунь применяют 2–3 раза в неделю в течение первых 2 недель, затем 1–2 раза в неделю, курс лечения — 5 недель.

Значение использования *эмольянтов*, или смягчающих средств, при лечении псориаза не вызывает сомнений: они смягчают кожу, уменьшают шелушение и сухость, усиливают ее гидратацию, особенно после ультрафиолетового воздействия, способствуют уменьшению зуда. Наибольший эффект достигается при нанесении эмольянтов на влажную кожу после контакта с водой (ванна, душ). Использование эмольянтов в комплексной терапии псориаза снижает общую стоимость лечения в результате достижения стабилизации заболевания и наступления ремиссии за более короткие сроки, что способствует сокращению пребывания больных в стационаре [40].

В тех случаях, когда высыпания носят распространенный характер или отмечается неэффективность наружной терапии, назначают либо фототерапию, либо системные препараты.

Таким образом, резюмируя данные литературных источников, можно сделать вывод, что проблема лечения псориаза сохраняет свою актуальность и остается комплексной задачей, направленной в первую очередь на персонифицированный подход к терапии, от которой зависит комплаентность больного псориазом и проспективное ведение пациентов с учетом коморбидности. Арсенал современных средств и методов терапии больных псориазом позволяет подобрать для каждого пациента оптимальное и наиболее рациональное лечение с учетом клинической картины, течения заболевания, а также наличия сопутствующей патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутов Ю.С. Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путем. Учебное пособие. — М.: «Медицина»ю 2002. 400 с.
2. Бутов Ю.С., Васенова В.Ю., Шмакова А.С., Ипатова О.М. Клинико-биохимический статус у больных псориазом и методы его коррекции // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2009. № 5. С. 23–27.
3. Ваисов А.Ш., Рахматов А.Б., Расулева Н.Р. Сандимун в лечении тяжелых форм псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. 1998. № 6. С. 33–34.
4. Жилова М.Б. и др. // Vestn Dermatol Venerol. 2010. Vol. 3. P. 27–32.
5. Знаменская Л.Ф., Яковлева С.В., Волнухин В.А., Пирогова Е.В. Современные методы терапии больных псориазом // Vestn Dermatol Venerol. 2011. Vol. 1. P. 11–14.
6. Капкаев Р.А., Любан Б.Л., Азизов Б.С., Артыков А.Ф., Исамова Д.И. Опыт применения отечественного препарата «Гепанорм» в комплексном лечении хронических дерматозов // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2008. № 2. С. 97–98.
7. Кондратьева Н.Н. Рассказов Я.А., Бакулев А.Л. Терапия больных псориазом: современный взгляд на проблему // Практическая медицина. 2013. № 1–4 (73). С. 28–32.
8. Кочергин Н.Г., Кондратов Г.В., Румянцева Е.Е. Инфликсимаб — новые биотехнологии в терапии псориаза // Клиническая дерматология и венерология. 2003. № 3. С. 65–68.
9. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М. Современная иммуннотропная терапия рефрактерных дерматозов. — М.: «Триада». 2004. С. 9–45.
10. Кубанов А. А, Матушевская Ю. И. Опыт применения препарата инфликсимаб в лечении больных тяжелыми формами псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. 2008. № 6. С. 75–80.
11. Кубанова А.А., Кисина. В.И. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Руководство для практикующих врачей. — М.: «Литера». 2005. С. 365–378.
12. Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, лечение // Consilium medicum. 2010. № 5.
13. Олисова О.Ю. Циклоспорин А в дерматологической практике // Фарматека. 2008. №19 (173). С. 74–78.
14. Олисова О.Ю., Смирнов К.В., Пинсон И.Я. Фототерапия псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2006. № 3. С. 38–42.
15. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза // Регулярные выпуски «РМЖ». 2015. № 9. С. 483.
16. Пирузян Е.В., Тогоева Л.Т., Аветикян С.С. и др. Этапы наружной терапии разных форм псориаза // Клиническая дерматология и венерология. 2007. № 2. С. 71–74.
17. Рахматов А.Б. Значение коррекции микроциркуляции у больных псориазом // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2008. № 2. С. 94–96.
18. Рахматов А.Б., Рахматова Д.В. Такролимус в терапии псориаза // Медицинский журнал Астаны. 2013. С. 121–122.
19. Рахматов А.Б., Рахматов Т.П., Маннанов М.М. Эпидемиология псориаза в Узбекистане // Новости дерматологии и венерологии. 2002. № 2. С. 69–71.
20. Самсонов В.А. Псориаз // Медицина для всех. 2001. № 2. С. 9–12.
21. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. Кожные и венерические болезни. Учебник. — М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2009. С. 302–314.
22. Умерова А.Р., Дорфман И.П., Думченко В.В., Макухина Л.П. Современные подходы к лечению псориаза у детей и подростков // Регулярные выпуски «РМЖ». 2015. № 19. С. 1156.
23. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — Москва. 2013.
24. Федоров С.М. Псориаз: клинические и терапевтические аспекты // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9. № 11. С. 447–452.
25. Хобейш М.М. Гептрал в терапии псориаза // Вестник дерматологии. 2009. № 3. С. 84–86.
26. Хобейш М.М., Мошкалова И.А., Соколовский Е.В. Псориаз. Современные методы лечения // Вестник дерматологии. № 9. С. 70–134.
27. Чистякова И.А. Современные проблемы терапии и профилактики псориаза // Регулярные выпуски «РМЖ». 1997. № 11. С. 6.
28. Штода Ю. М. О коррекции нарушений ангиогенеза и гемостаза у больных псориазом в процессе цитостатической терапии // Практическая медицина. 2014. № 8. С. 66–68.
29. Armstrong E.J., Harskamp C.T., Armstrong A.W. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies // J. Am. Heart Assoc. 2013. 2(2):e000062.
30. Averbeck D. Recent advances in psoralen phototoxicity mechanism // Photochem Photobiol 1989. Vol. 50. P. 859–882.
31. Bennett S.R., Carbone F.R., Karamalis F. et al. Help for cytotoxic-T-cell responses is mediated by CD40 signalling // Nature. 1998. Vol. 393(6684). P. 478–480.
32. Berneburg M., Rocken M., Benedix F. Phototherapy with narrowband versus broadband UVB. // Acta Derm Venereol. 2005. Vol. 85(2). P. 98–108.
33. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum // Clin. Exp. Dermatol. 2001. Vol. 26(4). P. 314–320.
34. Christofers E., Sterry W. Psoriasis. In: Dermatology in general medicine. 4-th ed. Eds. A.Z. Fitzpathrich Essen, K. Wolff et al. — New York: Mc Graw Hill Inc. 1993. P. 489–514.
35. Coven T.R., Burack L.H., Gilleaudeau R. et al. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-se-

vere psoriasis in patients compared with broadband UV-B // Arch Dermatol. 1997. Vol. 133: P. 1514–1522.
36. Dawe R.S. A quantitative review of studies comparing the efficacy of narrow-band and broadband ultraviolet B for psoriasis // Br J Dermatol. 2003. Vol. 149. P. 669–672.
37. Douglas W.S., Lowson D., Mascara J.M. et al. A new calcipotriol /betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis ulgaris // Dermatology. 2002. Vol. 205(4): P. 389–93.
38. Epstein W.L., Fukuyama K., Epstein J.H. Early effects of ultraviolet light on DNA synthesis in human skin in vivo // Arch Dermatol. 1969. Vol. 100. P. 84–89.
39. Fischer T. UV-light treatment of psoriasis // Acta Derm Venereol. 1976. Vol. 56. P. 473–479.
40. Gisondi P., Cazzaniga S., Chimenti S. et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2013. Vol. 27. P. 30–41.
41. Green C., Ferguson J., Lakshmipathi T., Johnson B.E. 311 nm UVB phototherapy — an effective treatment for psoriasis // Br J Dermatol. 1988. Vol. 119. P. 691–696.
42. Gudjonsson J.E., Ding J., Johnston A. et al. Assessment of the psoriatic transcriptome in a large sample: additional regulated genes and comparisons with in vitro models // J. Invest. Dermatol. 2010. Vol. 130(7). P. 1829–1840.
43. Gupta G. The efficacy of narrowband UVB phototherapy in psoriasis using objective and subjective outcome measures // Br J Dermatol. 1999. Vol. 140(5). P. 887–890.
44. Ibbotson S.H., Bilsland D., Cox N.H. et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report // Br J Dermatol. 2004. 151(2). P. 283–297.
45. Johnson R. Staiano-Coico L., Austin L. et al. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes // Photochem Photobiol. 1996. Vol. 63. P. 566–571.
46. Katugampola R.P., Lewis V.J., Finlay A.Y. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis // Brit. J. Dermatol. 2007. Vol. 156 (5). P. 945–950.
47. Katz H.I., Hien N.T., Prawer S.E. et al. Superpotent topical steroid treat of psoriasis vulgaris — clinical efficacy and adrenal function // J Am Acad Dermatol. 1987. Vol. 16. P. 804–811.
48. Kramer D.M., Pathak M.A., Kornhauser A., Wiskemann A. Effects of ultraviolet radiation on biosynthesis of DNA in guinea pig skin // J Invest Dermatol. 1974. Vol. 62. P. 388–393.
49. Krueger G. The impact of psoriasis on quality of life: Results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey // Arch. Dermatol. 2001. Vol. 137. P. 280.
50. Langley R.G. et al. Biologic therapeutics in the treatment of psoriasis. Part 1: review // J. Cutan. Med. Surg. 2007. Vol. 11 (3). P. 99–122.
51. Lebwohl M.G. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis // Int Dermatol. 1999. Vol. 38. P. 16–24.
52. Leonardi C.L. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis / C.L. Leonardi, J.L. Powers, R.T. Matheson // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 2014–2022.
53. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents // J. Am. Acad. Dermatol. 2009. Vol. 61. P. 451–485.
54. Michael P., Schun M.P., Henning W., Boehncke M.D. Medical progress. Psoriasis // N Engl J Med. 2005. Vol. 352. P. 1899–1912.
55. Nast A., Kopp I., Augustin M. et al. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris // Arch Dermatol Res. 2007. Vol. 299. P. 111–138.
56. Noonan F.P., De Fabo E.C. Immunosupression by ultraviolet B radiation: initiation by urocanin acid // Immunology Today. 1992. Vol. 13(7). P. 250–254.
57. Parrish J.A., Fitzpatrick T.B., Tanenbaum L., Pathak M.A. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light // N Engl J Med. 1974. Vol. 291(23). P. 1207–1211.
58. Parrish J.A., Jaenicke K.F. Action spectrum for phototherapy of psoriasis // J Invest Dermatol. 1976. Vol. 76. P. 359–362.
59. Rosenberg P., Urwitz H., Johannesson A. et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment // J. Hepatol. 2007. Vol. 46. P. 1111–1118.
60. Schuhlmeyer M. Neurodermitis und Psyche — Stuttgart. 1977. 256 p.
61. Vallat V.P., Gilleaudeau P., Battat L. et al. PUVA bath therapy strongly suppresses immunological and epidermal activation in psoriasis: a possible cellular basis for remittive therapy // J Exp Med 1994. Vol. 180(1). P. 283–296.
62. Van Weelden H., De La Faille H.B., Young E. et al. A new development in UVB phototherapy of psoriasis // Br J Dermatol. 1988. Vol. 119. P. 11–19.
63. Vekony M.A., Holder J.E., Lee A.J. et al. Selective amplification of T-cell receptor variable region species is demonstrable but not essential in early lesions of psoriasis vulgaris: analysis by anchored polymerase chain reaction and hypervariable region size spectratyping // J. Invest Dermatol. 1997. Vol. 109(1). P. 5–13.
64. Verbov J. Psoriasis in childhood // Arch Dis Child. 1992. Vol. 67. P. 75–76.
65. Weatherhead S.C., Farr P.M., Reynolds N.J. Spectral effects of UV on psoriasis // Photochem. Photobiol. Sci. 2013. Vol. 12(1). P. 47–53.
66. Weichenthal M., Schwarz T. Phototherapy: how does UV work? // Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2005. Vol. 21. P. 260–266.
67. Weiss S.C., Kimball A.B., Liewehr D.J. et al. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life // J. Am. Acad. Dermatol. 2002. Vol. 47. P. 512–518.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

РАЗРАБОТКА СИСТЕМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ И АНАЛИЗА ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА GLN551ARG ГЕНА А — ЦЕПИ РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 (IL4RA) С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Ш.З. МАВЛЯНОВА[1], К.Т. БОБОЕВ[2], С.Р. МУМИНОВА[1], З.З. ИБРАГИМОВ[2]

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз[1];
Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови МЗ РУз[2]

ХУЛОСА

IL4RA ГЕНИНИНГ GLN551ARG ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ТЕСТ-ТИЗИМЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА АТОПИК ДЕРМАТИТ РИВОЖЛАНИШИ БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИНИ ТАҲЛИЛ ЭТИШ

Ш.З. Мавлянова, К.Т. Бобоев, С.Р. Муминова, З.З. Ибрагимов

Ушбу маколада атопик дерматит билан хасталанган беморларда IL4RA *гени* Gln551Arg *полиморфизмининг* молекуляр-генетик таҳлил натижалари келтирилган. Ўтказилган ПЗР текшируви натижасида ушбу генетик маркернинг атопик дерматит билан боғлиқлиги ишончли тасдиқланган.

Калит сўзлар: атопик дерматит, атопия, ген IL4RA,SNP, полиморфизм Gln551Arg.

sUmmary

Development of molec Ular tests an D analysis of relationship polymorphism GLN551ARG A-CHAIN GENE INTERLEUKIN-4 (IL4RA) WITH ATOPIC DERMATITIS

Sh.Z. Mavlyanova, K.T. Boboev, S.R. Muminova, Z.Z. Ibragimov

The article presents the data of molecular-genetic study of polymorphism Gln551Arg IL4RA gene in patients with atopic dermatitis. As a result of the analysis it is installed molecular-genetic significant association of this marker with the development of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, atopy, IL4RA gene, the SNP, polymorphisms Gln551Arg.

РЕЗЮМЕ

РАЗРАБОТКА СИСТЕМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ И АНАЛИЗА ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА GLN551ARG ГЕНА А — ЦЕПИ РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 (IL4RA) С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Ш.З. Мавлянова, К.Т. Бобоев, С.Р. Муминова, З.З. Ибрагимов

В статье приведены данные молекулярно-генетического исследования полиморфизма Gln551Arg гена IL4RA у больных атопическим дерматитом. В результате проведенного ПЦР-исследования была установлена достоверная ассоциация данного гентического маркера с развитием атопического дерматита.

Ключевые слова: атопический дерматит, атопия, ген IL4RA,SNP, полиморфизм Gln551Arg.

В последние годы подробно освещается роль цитокинов в возникновении клинических проявлений атопического дерматита (АД). Различными исследователями изучались ассоциации полиморфизма аллельных вариантов генов цитокинов с атопическим дерматитом. Выявлены как положительные ассоциации [1, 6, 7], так и их отсутствие [5, 8]. В развитии и клиническом течении атопических заболеваний немаловажную роль играют также гены рецепторов данных цитокинов. В связи с этим целесообразно проанализировать аллельный полиморфизм генов цитокинов и их рецепторов, принимающих непосредственное участие в развитии атопического дерматита. α-цепь рецептора цитокина интерлейкина-4 IL4RA играет важную роль в развитии атопических заболевний. Были описаны различные полиморфизмы в гене IL4RA. В частности, –33C>TIL4 и 576Q>R гена IL4RA были достоверно связаны с атопией и бронхиальной астмой [2, 3].

Цель исследования. Оптимизировать работу систем олигопраймеров для тестирования полиморфизма Gln551Arg гена IL4RA и изучить вклад данного маркера в развитие АД.

Материал и методы исследования. Материалами для исследования явились образцы ДНК, выделенные из периферической крови больных АД и условно здоровых доноров — лиц без каких-либо признаков атопических заболеваний. Общее количество изученных Gln551 и Arg551 аллелей составило 150 (100 — хромосомы больных и 50 — хромосомы здоровых лиц).

Выделение ДНК проводили по стандартной методике с некоторыми модификациями. Реактивы и ферменты были приобретены у ведущих фирм мира («Serva», «Sigma» т. д.) и России (ДНК-технология, сибэнзим и т. д.). Амплификация полиморфных локусов проводилась с использованием полимеразной цепной реакции на программируемом термоциклере фирмы «Applied Biosysteems» (США). Специфичность синтезированного фрагмента и количество амплификата проверяли методом электрофореза в 2 % агарозном геле и затем проводили гидролиз полученного фрагмента с помощью рестриктазы «Avail». Рестрикцию ПЦР-продукта проводили при +37°С в течение 12 ч как указано в рекомендациях производителя. Продукты амплификации фрагментов ДНК и полноту рестрикции разделяли в 2–3 % агарозном геле и оценивали после окраски этидиум бромидом в проходящем УФ свете.

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3». Частоту вариантов аллелей и генотипов (*f)* вычисляли по формулам:

$$f = n/2N;$$

$$f = n/N$$

где *n* — встречаемость варианта (аллеля или генотипа), *N* — объем выборки.

Результаты исследования. Начальным этапом работы был подбор и синтез олигопраймеров для выявления полиморфизма (Gln551Arg) гена IL4RA. Синтез олигопраймеров осуществлен на базе Федерального медико-генетического центра НИИ акушерства и гинекологии РАМН (зав. — член. корр. РАМН проф. Баранов В.С.) при консультативной помощи с.н.с., к.б.н. Асеева М.В. Молекулярно-генетическое исследование (ПЦР) данного генетического маркера проводилось в лаборатории молекулярной медицины и клеточных технологий НИИ ГиПК МЗ РУз. Информация о генных последовательностях и структуре праймеров была получена с учетом оригинального литературного источника [5] и в GeneBank. Характеристика генетического маркера и последовательность синтезированных олигопраймеров приведены в таблице 1, интерпретация полученного результата — на рисунках 1 и 2.

Таблица 1

Последовательность олигонуклеотидных праймеров, использованных для проведения ПЦР

Ген, локализация	Полиморфизм	Структура использованных олигопраймеров	Аллельные варианты после рестрикции
IL4RA 16p12.1	Gln551Arg	CCCCCACCACCAGTGGCTAC CCAGGAATGAGGTCTTGGAA	Gln551 (125 + 9 п.н.) Arg551 (116 п.н.)

В результате исследования нам удалось оптимизировать температурный режим работы олигопраймеров при следующих условиях:

1 цикл:	96°С — 2 минуты;
	95°С — 15 секунд;
12 циклов:	65°С — 20 секунд;
	95°С — 10 секунд;
20 циклов:	61°С — 20 секунд;
	72°С — 30 секунд;
элонгация:	72°С — 3 минуты.

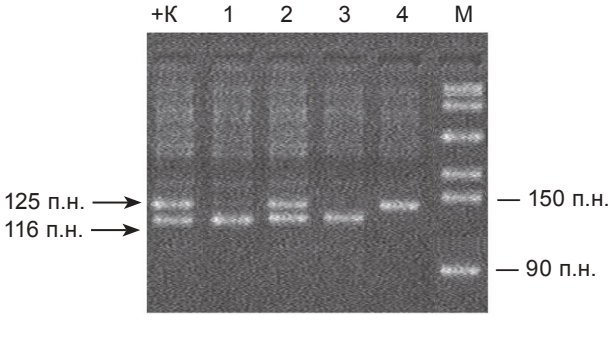


Рис. 1. Электрофореграмма ПЦР-продуктов полиморфизма 590С>Т гена IL-4 (после рестрикции).
$^{+}$*К* – контроль; *1* и *3* — нормальные генотипы; *2* — гетерозиготный генотип; *4* — гомозиготный мутантный генотип; *М* — маркер, определяющий размер ПЦР-фрагментов.
Аллель 9 п.н. выходит за пределы геля вследствие маленького размера фрагмента.

Как видно, в результате ПЦР-анализа маркер мутантного аллеля Arg/Arg синтезировался в виде фрагмента размером 116 п.н. После рестрикции у пациентов с нормальным генотипом

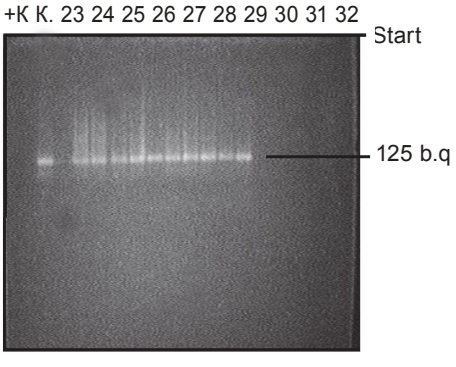
пом Gln/Gln образуются фрагменты 116+9п.н., но отсутствует фрагмент 125 п.н., а у гетерозиготных носителей амплифицируются все три фрагмента (125 п.н. и 116+9 п.н.).

С целью анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта –590C>T гена IL4 в объединенных выборках больных АД и контрольной группы проведена апробация данной тест-системы (табл. 2).

Таблица 2

Аллельные варианты гена IL4RA **после амплификации и рестрикции**

Продукты ПЦР с праймерами для гена IL 4RA	До рестрикции	Аллельные варианты после рестрикции с Avail
Норма	125 п.о.	125 п.о.
Гетерозигота	116 п.о	125 п.о.+ 116 п.о.
Гомозигота по мутации		116 п.о.+9 п.о.



Ген альфа рецептор интерлейкин 4(IL 4RA)
Длина амплифицируемого фрагмента — 125 п.н.

Рис. 2. Электрофореграмма ПЦР-продуктов полиморфизма Gln551Arg гена IL4RA *(до рестрикции).*

При анализе распределения аллелей и генотипов полиморфизма Gln551Arg гена IL4RA было выявлено достоверное преобладание частоты мутантного аллеля Arg551 в группе больных АД по сравнению с группой условно здоровых доноров. В исследованных основной и контрольной группах мутантный аллель Arg551 был обнаружен в 42/100 (42 %) и в 14/50 (28 %) случаях соответственно. Частота дикого аллеля Gln551 в этих группах составила 58/100 (58 %) и 36/50 (72 %) соответственно. При этом рассчитанная вероятность риска развития (OR) АД у носителей данного полиморфизма оказалась в 2,8 раза выше, чем у носителей дикого аллеля Gln551. Полученные данные являются статистически достоверными (X^2=2,79; P=0,09; OR=1,86; 95 % CI 0,89–3,88) (табл. 3).

Таблица 3

Частоты аллелей и распределения генотипов полиморфизма Gln551Arg гена IL4RA среди больных АД и контрольной группы

Группа	n(X)	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		Gln551		Arg551		Gln/Gln		Gln /Arg		Arg/Arg	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа	50 (100)	58	58	42	42	14	28	30	60	6	12
Контрольная группа	25 (50)	36	72	14	28	13	52	10	40	2	8

Примечание: *n* и *X* — количество исследованных лиц и хромосом соответственно.

Вывод. Сравнительный анализ распределения генотипов показал, что доля лиц с гетеро+ гомозиготными мутантными генотипами «Gln/Arg и Arg/Arg» среди больных и здоровых доноров составляет 36/100 (36 %) против 12/50 (24 %) соответственно. Рассчитанная вероятность развития АД среди носителей данных генотипов в 4 раза достоверно выше по сравнению с группой контроля (X^2=4,17; P=0,04; OR=2,79; 95 % CI 1,03–7,56). Достоверное преобладание числа носителей мутантных аллелей и генотипов в группе больных может свидетельствовать о наличии патогенетической связи, то есть ассоциации между полиморфизмом Gln551Arg гена IL4RA и формированием АД.

Необходимо подчеркнуть, что при сравнении здорового генотипа Gln/Gln у пациентов с АД по сравнению со здоровыми лицами было обнаружено более чем 5-кратное достоверное снижение частоты встречаемости здорового генотипа Gln/Gln (OR=0,54, 95 %CI 0,26–1,12). Эти данные подтверждают правильность полученных нами результатов, доказывающих, что аллель IL4RA- Gln551 является маркером пониженного риска развития АД у пациентов.

Таким образом, в результате проведенного исследования полиморфизма Gln551Arg гена IL4RA установлено, что данный ДНК-локус ассоциирован с АД в Узбекистане. На начальных этапах постановки диагноза АД рекомедуется проводить генотипирование исследованных полиморфизмов генов цитокинов и их рецепторов для установления дальнейшего варианта его клинического течения и предрасположенности к тяжелым формам заболевания. Лечение атопического дерматита рекомедуется проводить с учетом генетических данных о преимущественном характере его клинического течения и выраженности нарушений иммуного статуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимходжаева П.Р., Каримов Х.Я., Муминова С.Р., Мавлянова Ш.З., Туйчибаева Н.М., Шамсутдинова Д.Б., Бобоев К.Т. Разработка систем молекулярного тестирования и анализа взаимосвязи полиморфизма 590C>T гена IL4 с атопическим дерматитом. // Медицинский журнал Узбекистана 2012. № 1. С. 19–21.
2. Sandford A.J., Chagani T., Zhu S., Weir T.D. et al. Polymorphisms in the IL4, IL4RA and FCERIB genes and asthma severity // J Allergy Clin Immunol. 2000. Vol. 106. P. 135–140.
3. Kauppi P., Lindblad-Toh K., Sevon P. et al. A second-generation association study of the 5q31 cytokine gene cluster and the interleukin-4 receptor in asthma // Genomics. 2001. Vol. 77. P. 35–42.
4. Wjst M., Kruse S., Illig T., Deichmann K. Asthma and IL-4 receptor alpha gene variants // Eur J Immunogenet. 2002. Vol. 29: P. 263–268.
5. Bottini N., Borgiani P., Otsu A., Saccucci P. et all. IL4 receptor alpha chain genetic polymorphism and total IgE levels in the English population: two-locus haplotypes are more informative than individual SNPs // Clin Genet. 2002. Vol. 61. P. 288–292.
6. Cui T., Wang L., Wu J., Hu L., Xie J. Polymorphisms of IL4, IL4R alpha / and AICDA genes in adult allergic asthma J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2003. Vol. 23. P. 134–137.
7. Isidoro-Garcia M., Davila I., Moreno E. et all. IL-4RA gene polymorphism (Q576R) is associated with higher total IgE levels in Spanish patients with family history of atopy // Med Clin (Barc). 2005. Vol. 124. P. 211–212.
8. Hytonen A.M., Lowhagen O., Arvidsson M., Balder B. et all. Haplotypes of the interleukin-4 receptor alpha chain gene associate with susceptibility to and severity of atopic asthma. // Clin Exp Allergy. 2004. Vol. 34. P. 1570–1575.

УДК:616-056.253:616.596-07/036

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОНИХОДИСТРОФИЙ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Д.Т. РАВШАНОВА, А.Б. РАХМАТОВ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии Мз РУз;
Самаркандский кожно-венерологический диспансер

ХУЛОСА

ОНИХОДИСТРОФИЙНИНГ АКТУАЛ САВОЛЛАРИ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ДАВОЛАШ

Д.Т. Равшанова, А.Б. Рахматов

Ониходистрофиянинг замонавий диагностикаси муаммолари, лнихомикозларни аниқлашда микробиологик текширувларни ўтказиш адекватлиги ва клиник куринишининг полиморфизми кўриб чиқилмоқда. Юқорида келтириб ўтилган ониходистрофияни келтириб чиқарувчи омилларни инобатга олиб, бу патологиянинг даволаш алгоритми тақдим этилмоқда.

Калит сўзлар: ониходистрофия, онихомикозлар, диагностика, клиника, даволаш, профилактика.

sUmmary

THE ACTUAL QUESTIONS OF THE ONYCHODYSTROPHY: CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, TREATMENT

D.T. Ravshanova, A.B. Rakhmatov

This report deals with theconsideration of the problems of the timely diagnosis of the onychodystrophy, adequate performance of microbiological investigations for identification of onychomycosis, polymorphism of clinical manifestations. There have been proposed algorithms of the treatment of onychodystrophy in relation to causative factors of this pathology.

Keywords: onychodystrophy, onychomycosis, diagnosis, clinical picture, treatment, prevention.

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОНИХОДИСТРОФИЙ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Д.Т. Равшанова, А.Б. Рахматов

В статье рассматриваются проблемы своевременной диагностики ониходистрофий, адекватность проведения микробиологических исследований для выявления онихомикозов, полиморфизма клинических проявлений. Предлагаются алгоритмы лечения ониходистрофий в зависимости от причинных факторов данной патологии.

Ключевые слова: ониходистрофия, онихомикозы, диагностика, клиника, лечение, профилактика.

Ониходистрофии представляют собой трофические нарушения, происходящие в ногтевом аппарате под воздействием эндогенных и экзогенных факторов. Деформация ногтевых пластин зачастую является частью симптомокомплекса болезней внутренних органов, что может иметь важное диагностическое и прогностическое значение [1, 2, 3]. Ониходистрофии могут иметь самостоятельный характер, а также регистрируются при многих кожных заболеваниях (псориаз, экзема, КПЛ и др.) [4]. По определенной симптоматике ониходистрофий можно заподозрить то или иное заболевание, а, проведя соответствующее обследование, можно выявить серьезное заболевание на ранних его стадиях. Изменения ногтевых пластин возникают в первую очередь вследствие трофических расстройств различного происхождения. Следует указать, что на долю ониходистрофий приходится 40–60 % патологии ногтей, остальные — онихомикозы [5]. На сегодняшний день существуют серьезные проблемы в плане диагностики и лечения патологии ногтей, так как практика показывает необоснованное назначение системных противогрибковых препаратов (в случаях обнаружения условно-патогенной флоры, а также грибов-контаминантов), что может привести к повышению коморбидности у данных пациентов.

Ногтевой аппарат состоит из ногтевой пластинки, ногтевого матрикса и ложа, скопления кровеносных сосудов и нервных волокон, кожных валиков. Ногтевая пластинка представляет собой плотную роговую структуру, состоящую из белка кератина, липидов, минеральных веществ и воды. В конечном итоге ногтевая пластинка является продуктом онихогенеза, который происходит в матриксе и ногтевом ложе. Этот процесс напоминает кератинизацию эпидермиса. Специфические клетки, которые находятся в матриксе и ногтевом ложе, постоянно делятся на материнскую и дочернюю, которая, отделяясь, собственно и превращается в ногтевую пластину, пройдя ряд биохимических трансформаций. Эти клетки называются онихобластами. Крупные онихобласты располагаются в области матрикса, мелкие — в ногтевом ложе, за счет крупных клеток ноготь растет в длину, за счет мелких — в ширину. Деление клеток происходит постоянно в результате нейротрофических процессов, ввиду чего в матриксе и ложе располагается большое количество нервных волокон и кровеносных сосудов. Кожные валики непосредственно соприкасаются с ногтевой пластинкой и часто участвуют в патологических процессах ногтевого аппарата. На заднем кожном валике располагается тонкая кожица — эпонихий, который выполняет важную функцию в защите самых крупных онихобластов, поэтому травмы этой зоны нередко приводят к серьезным дистрофическим изменениям ногтевой пластинки [1, 2].

При патологии ногтей (онихозы, онихии, онихопатии) выделяют, как правило, ониходистрофии, изменение формы и размера ногтей, цвета или пигментации ногтевых пластин. Согласно МКБ-10 болезни ногтей классифицируются следующим образом:

L.60.0 — Вросший ноготь;
L.60.1 — Онихолиз;
L.60.2 — Онихогрифоз;
L.60.3 — Дистрофия ногтя;
L.60.4 — Линии Бо;
L.60.5 — Синдром желтого ногтя;
L.60.8 — Другие болезни ногтей;
L.60.9 — Болезнь ногтя неуточненная.

В отечественной классификации рассматриваются варианты патологии ногтей, вызванные следующими факторами:

— инфекционные заболевания ногтей (грибковые, бактериальные);

— онихии и паронихии при кожных заболеваниях;

— поражение ногтей при внутренних, эндокринных заболеваниях;

— травматические и профессиональные онихии и паронихии;

— новообразования аппарата ногтя (меланома);

— врожденные, наследственные онихии.

Рассмотрим отдельные клинические проявления ониходистрофий.

Ногти Гиппократа — это форма гипертрофического поражения, при которой ногти несколько утолщаются и деформируются, часто сочетаются с пальцами в форме «барабанных палочек». Впервые данный симптом описал Гиппократ в I веке до н.э. у больных с эмпиемой плевры. Клинически отмечается расширение концевых фаланг пальцев, они увеличиваются в размерах, становятся широкими, выпуклыми, округлыми, а ногти приобретают куполообразную форму или форму часового стекла, блестящая поверхность

и нормальная окраска сохраняются, но нередко изменяется упругость — ногти становятся более мягкими. Кривизна ногтевой пластинки усилена в поперечном, продольном направлении, иногда свободный край ногтя несколько изогнут книзу, задний и боковые валики имеют синюшную, застойную окраску.



Данная патология часто наблюдается у больных с бронхиальной астмой, сердечно-сосудистой патологией и желудочно-кишечными заболеваниями.

Онихолизис (onycholysis) — часто встречающийся в практике вид ониходистрофии ногтей, который характеризуется нарушением связи ногтевой пластины с ногтевым ложем при сохранении целостности последнего. Следовательно, речь идет о неспособности ногтя прирастать к ногтевому ложу. Данную разновидность ониходистрофии впервые описал в 1910 г. Геллер.

Отделение ногтевой пластины от ногтевого ложа происходит по свободному краю и постепенно прогрессирует в проксимальном направлении до области луночки ногтевой пластинки. В большинстве отделяется только ногтевой сегмент, весь ноготь отделяется крайне редко. По этой причине рассматривается частичный или тотальный онихолизис.



Данная патология может наблюдаться при системных и эндокринологических заболеваниях.

Койлонихия (koilonychias) сопровождается образованием блюдцеобразного вдавления различной степени выраженности на поверхности ногтевой пластинки, причем последняя обычно остается гладкой, нормальной толщины. Койлонихия развивается на отдельных ногтевых пластинках и может носить врожденный и приобретенный характер.



Наблюдается при железодефицитных анемиях, сосудистой патологии конечностей, ревматоидных заболеваниях.

Онихогрифоз характеризуется резким утолщением ногтевой пластинки и встречается чаще на первых пальцах стоп; отмечаются резкая гипертрофия, изменение текстуры, цвета и направления роста ногтя. Ноготь становится выпуклым, загибается наподобие птичьего клюва. Поверхность ногтя обычно неровная, шероховатая, нередко бугристая и принимает грязно-желтый цвет. В развитии онихогрифоза большое значение придается местным травмирующим факторам, при которых ногтевое ложе и матрикс отвечают избыточным образованием быстро ороговевающих онихобластов.



Данная патология чаще встречается у лиц пожилого и старческого возраста. В формировании онихогрифоза имеет значение и плоскостопие. Описаны случаи резкой гипертрофии и деформации ногтей по типу онихогрифоза у больных онихомикозами.

Склеронихия характеризуется выраженной твердостью ногтевой пластинки, она утолщается, отмечается полная потеря эластичности, при этом ногти приобретают желтоватый или коричневатый цвет, луночка исчезает. Рост ногтя резко замедляется, ногтевая кожица исчезает. Процесс обычно развивается на всех пальцах одновременно.



Поперечная борозда ногтя (борозда Бо, борозда Бо-Рейля) характеризуется образованием поперечной, точнее дугообразной борозды, которая пересекает поверхность ногтевой пластинки от одного бокового валика до другого. Это одна из самых распространенных форм ониходистрофии. Поперечная борозда, иногда со слегка возвышающимся гребешком по заднему ее краю, образуется на поверхности ногтевой пластинки после перенесенных воспалительных процессов (через 1–2 недели) или после травмирования ногтевой кожицы во время проведения маникюра. При воспалительных процессах, как считается, приостанавливается процесс деления, вследствие чего ногтевая пластинка становится тоньше и на поверхности ногтя может появляться вдавление в виде борозды, причем по ее глубине можно судить о тяжести повреждения матрицы ногтя. Иногда аналогичного расположения могут появляться линии Ми — поперечные белые полоски, которые захватывают лишь часть ногтевой пластинки и существуют недолго.

Онихомадез (onychomadesis; онихо + греч. madesis — облысение) является довольно редким проявлением ониходистрофии, когда происходит отслоение ногтевой пластинки не по свободному краю (онихолизис), а с проксимального отдела. Онихомадез развивается быстро и, как правило, может наблюдаться на одном пальце, чаще на больших.

Процесс отделения ногтевой пластинки от матрикса зависит от характера заболевания и может протекать остро с воспалительными проявлениями (болезненность). Довольно часто онихомадез встречается у больных с псориазом и при тяжелых формах алопеции. Основная причина возникновения онихомадеза — нарушение кровообращения и развитие патологии матрикса ногтя, причем восстановление указанных функций приводит к отрастанию нормальной ногтевой пластинки.

Продольные борозды ногтя возникают при нарушениях периферического кровообращения, травматизации матрикса ногтя, а также при некоторых дерматозах (псориаз, красный плоский лишай) и ревматических заболеваниях. Продольные борозды располагаются чаще в центральной, но могут занимать и всю поверхность ногтевой пластинки. Иногда продольные борозды могут иметь прерывистый характер и напоминать «бусы из бисера» (симптом бисера).

Срединная каналиформная дистрофия ногтей имеет полиэтилогический характер и проявляется образованием глубокой каналиформной борозды шириной в 4–5 мм в центральной части ногтевой пластинки, которая начинается в проксимальной ее части и продолжается до краевой зоны, в результате чего сама ногтевая пластинка разделяется на две равные части. Для данной разновидности ониходистрофии характерен симптом «елки», заключающийся в образовании угловых полосок, отходящих от центральной борозды. Поражаются, как правило, ногтевые пластинки первых пальцев кистей.

Онихорексис (onychorrhexis: онихо + греч. rhexis — ломка) — образование глубокой продольной трещины на поверхности ногтевой пластинки, но в отличие от срединной каналиформной дистрофии начинается не с проксимальной, а с дистальной части ногтя. Довольно часто онихорексис сочетается с симптомом «наперстка», а из дерматозов указывается на красный плоский лишай. Онихорексис часто развивается у лиц, контактирующих с химическими веществами.

Онихошизис (onychoschizis: онихо + греч. schizis — расщепление) — расщепление ногтевой пластинки в поперечном направлении параллельно свободному краю ногтя. По свободному краю происходит расщепление на 2–3 слоя, лежащих друг на друге, причем воспалительные явления отсутствуют. Наиболее часто поражаются ногти 2,3 и 4 пальцев кистей. Если ногти коротко остричь, проявления онихошизиса исчезают, а при отрастании симптоматика вновь появляется. Онихошизис возникает под воздействием различных химических факторов у женщин (при маникюре — лаки и ацетон).

Трахионихия (trachyonychia) является своеобразной ониходистрофией, проявляющейся образованием шероховатостей и мелкого шелушения на поверхности ногтевой пластинки. Данная разновидность ониходистрофии наиболее часто регистрируется у больных экземой.

Лейконихия (leuconychia) — изменение окраски ногтей от белого до светло-желтого, коричневого до красного, синего, зеленого и черного. Различают следующие разновидности лейконихий:

— точечная, пятнистая;

— полосовидная (расположены поперечно по отношению к длинной оси ногтя);

— тотальная (побеление всей ногтевой пластинки);

— частичная, субтотальная.

Следует указать, что на одной и той же ногтевой пластинке одновременно могут встречаться различные формы лейконихии.

При точечной и полосовидной формах пятна продвигаются в дистальную часть ногтя и затем исчезают, при субтотальной и тотальной изменения носят стойкий характер, причем появляются эти проявления еще в детском возрасте. Наиболее часто к таким изменениям ногтей приводят тяжелые заболевания, отравление солями тяжелых металлов, а также детские инфекции.

Линии Мюрке — это две белые полосы на ногтевой пластинке, располагающиеся параллельно луночке. Эти линии являются признаком гипоальбуминемии, причем восстановление сывороточного альбумина приводит к исчезновению линий Мюрке. Наиболее часто эти явления встречаются у лиц с нефротическим синдромом.

Симптом Терри и двухцветный ноготь характеризуется окрашиванием в белый цвет 2/3 ногтевой пластинки с проксимальной части, а 1/3 в дистальной части остается розовой. Данный симптом встречается при сердечно-сосудистых заболеваниях, циррозе печени (гипоальбуминемия). Подобный двухцветный ноготь может выявляться у 10 % больных с уремией.

Гиперпигментации обусловлены накоплением в ногтевых пластинках меланина, гемосидерина и других пигментов. Гиперпигментированной может быть вся ногтевая пластинка или ее часть (в виде полос). К изменению окраски ногтей могут приводить различные эндогенные и экзогенные факторы. Гиперпигментации могут встречаться при надпочечниковой недостаточности, отравлении солями тяжелых металлов. При подногтевой меланоме возможна черно-коричневая окраска заднего и боковых ногтевых валиков, всего ногтевого ложа, причем ноготь постепенно разрешается. При поражении грибами из рода Trichophyton ногти способны приобретать грязно-желтоватый оттенок, при плесневых грибах имеют черноватый цвет, при поражении синегнойной палочкой происходит окрашивание в зеленый цвет (симптом «зеленых ногтей»).

Синдром желтых ногтей включает в себя следующие признаки: дистрофия и желтая окраска ногтей, патологические изменения со стороны лимфатической системы, заболевания внутренних органов (чаще органов дыхания).

Пигментации ногтей (медикаментозные) развиваются после приема определенных лекарственных средств. Так, тетрациклиновые препараты могут окрашивать ногтевые пластинки в коричневатый цвет, препараты фенолфталеина вызывают появление на ногтях голубоватых или синих полос, препараты серебра вызывают аргирию — ногтевое ложе принимает голубовато-серую окраску. Резорцин приводит к окрашиванию ногтей в оранжевый или оранжево-красный цвет.

Продольные подногтевые кровоизлияния характеризуются образованием полос коричневого или красного цвета, располагающихся в дистальной части ногтевой пластинки. Описаны случаи появления продольных кровоизлияний в центральной части ногтевого ложа после инфекционного эндокардита.

При лечении ониходистрофий возникают определенные сложности, которые во многом связаны с трудностями установления причины заболевания и длительным отрастанием ногтевой пластинки, что, естественно, снижает качество жизни пациентов. Не во всех случаях пациенты до конца выполняют предписания врача, что сказывается на терапевтической эффективности того или иного метода лечения. Следует указать, что полное отрастание ногтевых пластинок на руках происходит за 5–6 месяцев (при среднем возрасте пациента), на стопах — за 9–12 месяцев. В настоящее время разработан следующий алгоритм лечения больных с ониходистрофиями:

— общий режим;
— диета;
— общая терапия;
— местное лечение;
— физиотерапевтические процедуры;
— санаторно-курортное лечение.

В общем режиме пациентам рекомендуется ограничить контакт с моющими средствами и различными химикатами. При частом контакте с водой и детергентами пациенты должны в обязательном порядке использовать резиновые перчатки с хлопчатобумажной основой. В пище необходимо использовать большое количество фруктов и овощей, содержащих разнообразные микроэлементы. Общая терапия должна быть направлена на улучшение обменных процессов в матриксе ногтя, так как наружные средства плохо проникают в данный отдел ногтевой пластинки. В общей терапии могут быть использованы вазопротекторные и антигистаминные средства. При тяжелых формах ониходистрий назначают препараты хинолинового ряда, системные кортикостероидные средства, ароматические ретиноиды и даже метотрексат.

Следует указать, что основными средствами, так называемыми «ускорителями роста ногтей» являются комбинированные витаминно-минеральные комплексы, которые способствуют ускоренному делению онихобластов. К группе таких препаратов относятся специальное драже «МЕРЦ» и «Пантогар», представляющие собой комплекс разнообразных витаминов, минеральных веществ и микроэлементов (Se, Cu, Fe, Zn). Пантогар обладает общеукрепляющим и регенерирующим свойствами, антиоксидантным действием, восполняет дефицит серосодержащих аминокислот и витаминов в организме. Активация метаболизма изменяет внутриклеточные окислительно-восстановительные процессы в они-

хобластах, что приводит к снижению восприимчивости рецепторного аппарата клеток к негативным эндогенным влияниям. В пантогаре активные ингредиенты дополняют друг друга. К этим составляющим относятся: 60 мг тиамина, 100 мг экстракта медицинских дрожжей, 60 мг кальция пантотената, 20 мг кератина, 20 мг L-цистеина, 20 мг парааминобензойной кислоты. Кератин — это основной структурный белок придатков кожи (волосы и ногти). L-цистеин — один из главных компонентов, он как поставщик атомов серы участвует в синтезе ацетилхолина. Цистеин, наряду с глицином и глутамином, участвует в образовании глутатиона — ключевого звена антиоксидантной системы. Кальция пантотенат участвует в углеводном, липидном и белковом обменах, синтезе ацетилхолина, стероидов, выполняя функции единственного незаменимого компонента ацетилирования. Ионы кальция также нормализуют образование коллагена, стимулируя матричные клетки к делению. Тиамин активно участвует в углеводном, липидном и белковом обменах, а также предохраняет мембраны клеток от токсического воздействия продуктов перекисного окисления и является источником энергии для строения и роста ногтевой пластинки. Как природный комплекс витаминов группы В, энзимов, аминокислот и минеральных веществ, в состав препарата включен экстракт медицинских дрожжей, обеспечивающий матрикс ногтя соответствующей энергией при его активации. Пантогар принимают от 4 до 8 месяцев по одной капсуле 3 раза в день.

В наружной терапии ониходистрофий используются питательные мази и масла. Мази, как правило, наносятся на кожу заднего кожного валика, возможно нанесение под окклюзию. Масла втираются в ногтевую пластинку. Следует помнить, что измененный вследствие дистрофического процесса ноготь является хорошей средой для контаминации грибковой или бактериальной инфекции. В этой связи часто используются противогрибковые и антибактериальные растворы. При ониходистрофиях дерматологической этиологии (псориаз, экзема) назначают наружные кортикостероиды. Физиотерапевтические методы заключаются в использовании УФО, ПУВА, электрофореза, иглорефлексотерапии.

Таким образом, больные ониходистрофиями требуют углубленного обследования с использованием современных технологий (конфокальная микроскопия, ангиография и др.), что позволит на ранних этапах выявить соответствующие этиологические факторы и проводить корригирующую терапию. В отдельных случаях, как показали собственные исследования, достаточным бывает лечение указанными витаминно-минеральными комплексами в течение 3–6 месяцев. Для практической дерматологии наиболее важным является выявление на ранних стадиях тех видов дистрофий, которые сочетаются с патологией внутренних органов, так как в этих случаях необходимо вмешательство смежных специалистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беран Р., Ханеке Э. Дифференциальная диагностика поражений ногтей. — М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2011. 200 с.
2. Зоиров П.Т. Болезни кожи. — Душанбе. 2002. С. 671–681.
3. Рахматов А.Б., Рахматов Б.Р. Псориаз — системное заболевание. — Ташкент. 2001. 223 с.
4. Руденко И.Б., Свирид С.Г. Клиническое значение специфической онихопатии при псориазе // Успехи медицинской микологии. 2004. № 4. С. 128–130.
5. Рукавишникова В.М. Частота и характер ониходистрофий, трактуемых как онихомикозы // Успехи медицинской микологии. 2004. № 4. С. 131–134.

УДК: 616.5-056.43(575.171)

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ В ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ

Ш.З. МАВЛЯНОВА, М.С. ИБРАГИМОВ, А.И. ИСМАГИЛОВ, З.С. ЮНУСОВА, Ж.Б. МУЛЛАХАНОВ, С.Р. МУМИНОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз;
Хорезмский кожно-венерологический диспансер

ХУЛОСА

ХОРАЗМ ВИЛОЯТИДА АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗЛАРНИНГ КЛИНИК КЕЧИНИШИ ХУСУСИЯТЛАРИ

Ш.З. Мавлянова, М.С. Ибрагимов, А.И. Исмагилов, З.С. Юнусова, Ж.Б. Муллаханов, С.Р. Муминова

Мақолада Хоразм вилоятининг айрим худудларида яшовчи аллергодерматит касаллигига дучор бўлган беморларда олиб борилган клиник текшириш ишлари кўрсатилган. 80 та мурожаат қилган беморлар орасида аллергодерматит касаллиги 57 нафар беморда аниқланди ва у 71,3 % ни ташкил этди. Бунда аллергодерматитларни — 30, атопик дерматитни — 17 та бемор ташкил этди ва эшакем касаллиги эса — 6 та ва токсикодермия — 3 нафар беморларда қайд этилди. Аллергодерматозларни зўрайишига олиб келган асосий сабалардан алиментар омилиташкил этди ва 80,7 %да кайд этилди. Аллергодерматозларда наслий омили курсаткичи — 28,8 % ни ташкил этди.

Калит сўзлар: аллергодерматозлар, атопик дерматит, эшакем, дерматологик симптомлар шкаласининг индекси.

sUmmary

c linical feat Ures of allergo Dermatosis in the k horezm region

Sh.Z. Mavlyanova, M.S. Ibragimov, A.I. Ismagilov, Z.S. Yunusova, J.B. Mullakhanov, S.R. Muminova

The article presents the data of the clinical studies of patients with allergic dermatoses, living in some areas of Khorezm region. Among the converted 80 patients with skin diseases allergic dermatoses were found in 57 patients, accounting for 71,3 %. Given the clinical form in 30 of cases diagnosed allergodermatity, 17 — atopic dermatitis and 6 — urticaria. The main precipitating factor of acute allergic factor was the food — 80,7 %. Hereditary factor was — 28,8 %.

Keywords: allergodermatosis, atopic dermatitis, urticaria, dermatological symptoms index scale.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ В ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ

Ш.З. Мавлянова, М.С. Ибрагимов, А.И. Исмагилов, З.С. Юнусова, Ж.Б. Муллаханов, С.Р. Муминова

В статье приводятся данные клинического обследования больных с аллергодерматозами, проживающих в Хорезмской области. Среди 80 обращенных лиц с кожными заболеваниями аллергические дерматозы выявлены у 57 больных (71,3 %). По клинической форме аллергодерматит (АлД) диагностирован у 30, атопический дерматит — у 17, крапивница — у 6, токсикодермия — у 3 больных. Провоцирующими факторами обострения аллергодерматозов в основном были пищевой (80,7 %) и наследственный (28,8 %).

Ключевые слова: аллергодерматозы, крапивница, атопический дерматит, клиника, дерматологический индекс шкалы симптомов.

Аллергические заболевания в настоящее время представляют серьезную проблему для практического здравоохранения. В последние годы наблюдается резкий подъем аллергиче-

ских заболеваний во всем мире, их распространенность составляет от 25 до 40 % (Караулов А.В. и др., 1999; Хаитов Р.М. и др., 2001; Емельянов А.В. и др., 2002).

Научная группа проектного исследования АДСС-15.19.3 «Иммуногенетические, метаболические и микробиологические маркеры в развитии аллергодерматозов и пути усовершенствования методов их диагностики и терапии» была командирована в Хорезмскую область для изучения клинического течения аллергических заболеваний кожи и оценки микробиологического статуса кожи у больных аллергодерматозами.

Цель исследования. Оценка клинического течения аллергических заболеваний кожи и микробиологического статуса кожи у больных аллергодерматозами.

Материал и методы исследования. Обследованы 80 больных (лица мужского пола — 32, женского — 48) с различными кожными заболеваниями в возрасте от 2 до 65 лет. Всем больным проведены клинические и микробиологические исследования. Контрольную здоровую группу составили 18 человек в возрасте от 15 до 66 лет. Клинические исследования характеризовались сбором анамнеза, осмотром общего состояния и кожно-патологического процесса, определением дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС). Показатель оценивался по 9 основным клиническим проявлениям заболевания: эритема, отек, мокнутие, лихенификация, папулы, сухость, шелушение, трещины, зуд. ДИШС оценивался по трем степеням тяжести клинического проявления: легкая степень — до 15 баллов, средняя — 16–25 баллов, тяжелая — более 25 баллов (от 26 до 36 баллов).

Результаты исследования. Среди 80 обследованных аллергические дерматозы выявлены у 57 больных (71,3 %), из них лица мужского пола — 21 (36,8 %), женского — 36 (63,2 %). Возраст больных колебался от 2 до 65 лет.

По клинической форме аллергодерматит (АлД) диагностирован у 30, атопический дерматит (АД) — у 17, крапивница — у 6, токсикодермия — у 3 больных.

Из провоцирующих факторов 46 (80,7 %) больных указали на пищевой, 17 (29,8%) — на наследственный, 7 (12,3 %) — на лекарственный и 3 (5,3 %) — на солнечный фактор.

В зависимости от нозологии аллергодерматозов пищевой фактор превалировал в группе больных аллергодерматитами — 26 (45,6 %) и атопическим дерматитом — 15 (26,3 %), наследственный фактор в основном отмечен у больных с аллергодерматитами — 22,8 % (13 из 57).

По возрастой категории до 10 лет были 10 больных, 11–19 лет — 12, 20–29 лет — 9, 30–39 лет — 11, 40–49 лет — 14 и более 50 лет — 1 больной.

Таблица 1

Показатель выявляемости аллергодерматозов с учетом пола больных

Больные	АД	АлД	Крапивница	Токсикодермия
Мужчины	6	13	—	1
Женщины	11	17	6	2

По давности заболевания атопическим дерматитом до года страдали 6 (35,3 %), от года до 5 лет — 7 (41,2 %) и более 5 лет — 4 (23,5 %) больных; алергодерматитом до года — 16 (53,3 %), от года до 5 лет — 9 (30 %) и более 5 лет — 5 (16,6 %) больных; крапивницей до года — 5 и более 5 лет — 1 больной; токсикодермией в течение 10 дней — 2 больных и один — в течение года.

По индексу ДИШС у больных аллергодерматозами в 50,8 % случаев выявлена среднетяжелая и в 43,8 % — тяжелая степень тяжести заболевания.

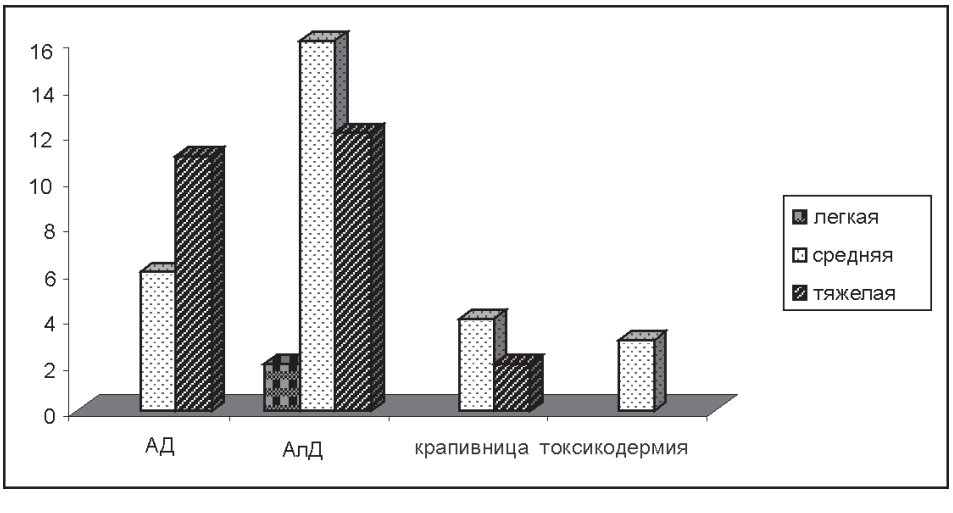


Диаграмма 1. **Показатель индекса ДИШС в зависимости от нозологии аллергодерматозов (абс.)**

Как видно из диаграммы, тяжелой степенью АД страдали 64,7 % (11 из 17), среднетяжелой — 35,3 % (6). В группе больных аллергодерматитами 16 пациентов страдали среднетяжелой (53,3 %), 12 — тяжелой 12 (30 %) и 2 (6,6 %) — легкой степенью тяжести заболевания.

Таким образом, в Хорезмской области среди 80 дерматологических больных аллергические дерматозы выявлены у 57 (71,3 %) больных, из них лица женского пола — 36 (63,2 %), мужского пола — 21 (36,8 %).

По клинической форме аллергодерматит диагностирован у 30 больных, атопический дерматит — у 17, крапивница — у 6, токсикодермия — у 3 больных.

Провоцирующими были пищевой (80,7 %), наследственный (29,8 %), лекарственный (12,3 %) и солнечный (5,3 %) факторы.

Клиническое течение аллергодерматозов характеризовалось среднетяжелой степенью тяжести (50,8 %), тяжелая степень заболевания выявлена у 43,8 % больных АлД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Емельянов, А.В. Крапивница и отек Квинке. — С-пб: изд-во гос. мед. ун-та им. акад. И.П. Павлова. 2002. 28 с.
2. Мавлянова Ш.З. Атопический дерматит. Монография. — Ташкент. 2014. 165 с.
3. Мавлянова Ш.З., Ибрагимов О.А., Муминова С.Р., Абдусаматов У.А. К выявляемости атопического дерматита в Ферганской области // Дерматовенерология и эстетическая медицина. № 3–4/2013 (20). С. 4–48.
4. Мавлянова Ш.З., Хужамбердиев О.А., Муллаханов Ж.Б., Юнусова З.С. К результатам клинических исследований больных аллергодерматозами в Самаркандской области. // Дерматовенерология и эстетическая медицина. № 1/2016 (29). С. 32–35.
5. Рахматов А.Б. Вопросы клинической оценки тяжести течения дерматозов // Дерматовенерология и эстетическая медицина. № 1/2016 (29) С. 25–32.
6. Хаитов Р.М. Иммунопатология и аллергология. Стандарты диагностики и лечения. — М.: «Медицина». 2001. 105 с.
7. Hanifin J.,Turston M.,Omoto M. et al. The eczema area and saverity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis) // Exp Dermatol. 2001. Vol. 10. P. 8–11.
8. Schafer T., Kramer U., Vieluf D. et all. The excess of atopic eczema in East Germany is related to the intrinsic type // Br.J. Dermatol. 2000. Vol. 143. P. 992–998.

УДК:616.992.282:616.5:616.76:616.98:578.828.6

МИКОТИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

З.М. АБИДОВА, У.Б. НУРМАТОВ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

ХУЛОСА

ИТВ/ОТИС ДА ШИЛЛИҚ ҚАВАТ ВА ТЕРИ ЗАМБУРУҒИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАР

З.М. Абидова, У.Б. Нурматов

Ушбу мақолада ИТВ/ОИТС да замбурухли инфекциясининг оппортунистик касалликлар сифатида учраш даража сифатида маълумот берилган. Замбуруғли инфекциясининг кўпайиши ва у чақирган касалликлар кечишини оғирлашувининг муҳим факторларидан бири бу, ИТВ томонидан вужудга келган иккиламчи иммунтанқислиги, тери қатламининг резистентлиги ва замбуруғ инфекциясининг иммун тизимига таъсиридир. Шунинг учун ИТВ/ОИТВ билан зарарланган беморларда микотикинфекцияларни ўрганиш, хусусан замбуруғ касалликларини қўзғатувчи замбуруғлар турларини аниқлаш ва уларни замбуруғга қарши дори воситаларига сезгирлигини аниқлаш орқали бу беморларни генераллашган микотик инфекциясидан ўлимини анча камайтиришга имкон яратади.

Калит сўзлар: замбуруг кассалликлари, ИТВ/ОИТВ, патогенез, диагностика.

sUmmary

MYCOTIC LESIONS OF THE SKIN AND MUCOUS MEMBRANES IN HIV/ AIDS

Z.M. Abidova, U.B. Nurmatov

This articleshowsanin crease of defeats opportunistic fungi in HIV/AIDS. One of the important factors contributing to fungal contamination, and the weighting of course, is the presence of secondary immunodeficiency caused, by HIV, decreased skin resistance and the impact of most fungal infection on the immune system. Therefore, the study of fungal infections in HIV/AIDS, in particular, the identification of the species spectrum of pathogens fungal diseases with the establishment of their sensitivity to different antimikoticheskim drugs reduce mortality from generalized fungal infect.

Keywords: fungal diseases, HIV/AIDS, diagnosis, pathogenesis.

РЕЗЮМЕ

МИКОТИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

З.М. Абидова, У.Б. Нурматов

В статье приводятся данные о частоте встречаемости грибковых инфекций в качестве оппортунистических заболеваний при ВИЧ/СПИДе. Одним из важных факторов увеличения встречаемости грибковых инфекций и осложнений вызываемых ими заболеваний являются вторичное иммунодеффицитное состояние организма, резистентность кожного покрова и действие грибковой инфекции на иммунную систему. Поэтому изучение микотических поражений у ВИЧ/СПИД инфицированных больных, в частности, определение видов возбудителей грибковых инфекций и их чувствительности к противогрибковым препаратам, дает возможность значительно уменьшить смертность от генерализованной грибковой инфекции у этих больных.

Ключевые слова: грибковые заболевания, ВИЧ/СПИД, патогенез, диагностика.

Микозы регистрируются у 58–81 % больных СПИДом. Они могут наблюдаться не только в манифестном периоде, но и во время латентной стадии ВИЧ-инфекции. Мировая тенденция роста микозов кожи и ногтей среди населения сформировалась, в том числе, за счет увеличения доли иммуноскомпроментированных лиц, страдающих ВИЧ-инфекцией [3, 17]. Структура поверхностных микозов у ВИЧ-инфицированных пациентов имеет особенности и отличается от таковой у иммунокомпетентных лиц [13, 14]. К настоящему времени ВИЧ-инфекция приобретает размах широкомасштабной эпидемии в развитых странах мира. Бразильские исследователи установили, что наиболее распространенной клинической формой дерматомикозов является онихомикоз (31 %), микоз стоп — у 4 %, в единичных случаях был зарегистрирован микоз туловища и крупных складок, отрубевидный лишай [14]. Индийские исследователи показали, что у ВИЧ-инфицированных пациентов онихомикоз стоп был диагностирован у 26,5 %, причем у 30 % больных он был в ассоциации с микозом стоп, микоз туловища — у 15 %, микоз крупных складок и стоп — у 10 % и 7 % соответственно. В единичных случаях зарегистрирован отрубевидный лишай и микоз кистей (2 %). Следует отметить, что у ВИЧ-инфицированных пациентов регистрируется сочетание двух и более микозов кожи и ногтей [1, 3, 4].

Факторы риска возникновения дерматомикозов у ВИЧ-инфицированных изучены недостаточно. Единичные исследования показали зависимость частоты кожных заболеваний у этих больных от количества CD4+ клеток в крови, однако детального анализа влияния уровня CD4+ клеток на частоту развития дерматомикозов не проводили. Реальные масштабы распространенности грибковых заболеваний, так и ВИЧ носительство до сегодняшнего времени неизвестны в связи со сложностями массового диагностического охвата населения, разнообразия форм клинической манифестации грибковых заболевании и ВИЧ/СПИДа, выхода групп риска за пределы социально неадаптированного контингента и связи с многообразием путей передачи инфекции.

Нарастающая несостоятельность иммунной системы (стадия III) приводит к развитию двух основных клинических проявлений СПИДа: оппортунистических инфекций, вызванных условно патогенной флорой, и новообразований. У 90 % больных ВИЧ в разные сроки заболевания регистрируются поражения кожи и слизистых покровов, вызванные инфекциями условно патогенной флоры. Чаще всего оппортунистические инфекции вызывают Pneumocystis carinii, Mycobacterium avium-intracellulare, Mycobacterium tuberculosis, Cryptococcus neoformans, Candida spp., Toxoplasma gondi, Histoplasma capsulatum, Coccidio desimmitis, ДНК- содержащие вирусы, например цитомегаловирус, вирус гепатита В, вирус простого герпеса [5]. Одними из наиболее тяжело протекающих оппортунистических инфекций являются грибковые поражения (табл. 1).

Таблица 1

Наиболее часто регистрируемые грибковые инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов

Возбудитель	Вызываемые заболевания
Aspergillus spp.	Аспергиллезный трахеобронхит; инвазивный легочный аспергиллез
Candida spp., в основном, C. albicans	Оральный и/или вагинальный кандидоз; кандидозный эзофагит; кандидозная фунгемия; легочный кандидоз (в основном, у детей)
Coccidiodides immitis	Диссеминированный кокцидиоидомикоз
Oyptocccus neoformans	Криптококкозный менингит; криптококкозная пневмония; диссеминированный криптококкоз
Histoplasma capsulatum	Гистоплазиозная пневмония; диссеминированный гистоплазмоз
Pneumocystis carinii	Пневмоцистная пневмония: в завершающей стадии или на фоне профилактики — неспецифическая картина, в том числе полиорганное поражение
Penicillium marneffei	Пенициллиоз кожи; диссеминированный пенициллиоз (эндемичен для юго-восточного азиатского региона).

Важными факторами, способствующими грибковой контаминации и утяжелению течения, являются наличие вторичного иммунодефицита, вызванного ВИЧ, снижение резистентности кожных покровов и воздействие самой грибковой инфекции на иммунную систему.

Аспергиллез может быть подразделен на три категории:

поверхностный — инфекции слухового прохода, роговицы глаза, также первичное поражение кожи;

неинвазивный — аллергический бронхит и аспергиллемы у пациентов с предшествующим кавернообразующим легочным заболеванием (в первую очередь, с туберкулезом);

инвазивный обнаруживаемый, как правило, у пациентов с нейтропенией; различают острую инвазивную и хроническую некротизирующую формы. Основными симптомами при легочном поражении являются кашель и постепенно нарастающая одышка; при поражении печени — увеличение уровня контролируемых ферментов в сыворотке. Без лечения хронический некротизирующий аспергиллез может привести к летальному исходу [1, 2].

Кокцидиоидоз обычно встречается у ВИЧ-инфицированных, проживающих в местности с широким распространением Coccidio idesimmitis, например на юго-западе США. Заболевание проявляется поражением легких и менингитом [1, 2].

Криптококкоз — повсеместно распространенный дрожжевой гриб. Он занимает второе место (после Candida albicans) среди возбудителей грибковых инфекций у ВИЧ-инфицированных, наблюдается у 5–10 % из них и проявляется менингитом. Для криптококкового менингита характерны: головная боль, лихорадка, нарушение сознания, реже — эпилептические припадки и кома. Криптококкоз также может протекать с поражением легких, сетчатки, кожи, костей, предстательной железы и других органов [1, 2].

Гистоплазмоз возникает у ВИЧ-инфицированных, проживающих в местности с широким распространением этого гриба. В США — это северо-восточные и северо-западные штаты. При СПИДе гистоплазмоз может возникнуть даже после кратковременного пребывания в такой местности. Клинические проявления обычно неспецефичны и включают головную боль, кашель, лихорадку, похудение, увеличение лимфоузлов и спланхномегалию [1, 2].

Пневмоцистная пневмония — самая распространенная оппортунистическая инфекция дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных. Возникает у 60–80 % больных СПИДом, однако современные методы профилактики позволили снизить ее тяжесть. Риск пневмоцистной пневмонии особенно высок, когда число лимфоцитов CD4 опускается ниже 200 мкл[1]. Клинически характерны лихорадка, одышка и непродуктивный кашель. Лабораторное исследование выявляет гипоксемию. На рентгенограммах грудной клетки у большинства больных выявляются двусторонние ограниченные или обширные затемнения с некоторыми особенностями — поражение верхушек легких, образование полостей и пневмоторакс.

В структуре микотических осложнений на долю ***кандидоза*** приходится 80–90 % случаев. Считается, что кандидоз ротовой полости и пищевода является одним из «визитных карточек» СПИДа. (Т.Л. Лапина, В.Т. Ивашкин, 2001). В зависимости от стадии заболевания

кандидоз ротовой полости регистрируются у больных в стадии ВИЧ в 21–32,7 % случаях, в стадии СПИД — в 74–84,6 % случаев [6, 7]. Посмертно диссеминированный кандидоз выявляется у 90 % больных СПИДом. У ВИЧ-серопозитивных людей частота носительства грибов рода Candida на слизистой оболочке полости рта достигает 77,8 %, причем почти у половины носителей (49,1 % случаев) выявляются мицелиальные формы гриба без каких-либо клинических проявлений кандидоза.

Выделяют четыре формы поражения рта и глотки: молочницу (псевдомембранозный кандидоз), гиперпластический кандидоз (кандидозная лейкоплакия), атрофический кандидоз и заеду (кандидозный хейлит). Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов и легких развивается при выраженом иммунодефиците.

Стойкий кандидоз слизистой оболочки полости рта и кожи перианальной области является ранним симптомом ВИЧ-инфекции и при отсутствии других предрасполагающих факторов (терапия глюкокортикостероидами и цитостатиками, эндокринопатии) относится к типичным маркерам СПИДа. Чаще всего у больных СПИДом отмечаются кандидоз слизистой оболочки полости рта и кандидозный эзофагит, реже наблюдаются кандидоз на интертригоперианальной складке, онихии и паронихии, вульвовагинит и баланит. В целом клиническая картина всех этих поражений соответствует типичным тяжелым проявлениям поверхностного кандидоза кожи и слизистых оболочек, наблюдаемым у больных с выраженными иммунодефицитными состояниями (со злокачественными лимфомами, у получающих массивную терапию глюкокортикостероидными гормонами или цитостатиками и т. п.). Однако выделяют ряд особенностей кандидоза у больных СПИДом: поражение лиц молодого возраста, особенно мужчин; преимущественное вовлечение в процесс слизистых оболочек полости рта, гениталий и перигенитальной области; тенденция к образованию обширных очагов, сопровождающихся болезненностью, склонностью к эрозированию и изъязвлению.

Кандидозный эзофагит является второй по частоте клинической разновидностью кандидоза при СПИДе и также входит в число основных СПИД маркерных заболеваний. Клиническими признаками кандидозного поражения пищевода являются дисфагия и боли за грудиной, боли во время приема пищи, затруднение глотания. Кандидозные поражения пищевода, как правило, сочетаются с кандидозом слизистых оболочек полости рта. Описан бессимптомный кандидозный эзофагит без сопутствующего кандидоза слизистых оболочек.

При кандидозе ротовой полости, глотки и пищевода возбудитель активно размножается, но не диссеминирует во внутренние органы. При поражении пищевода характерны пленчатые налеты, что приводит к сужению и даже полной закупорке просвета пищевода. У больных возникают анорексия, рвота. Появление кандидоза является неблагоприятным клиническим симптомом ВИЧ-инфекции. Некоторые компоненты гриба (гликопротеин клеточной стенки) обладают иммуносупрессивной активностью, вследствие чего кандидоз усугубляет иммунодефицитное состояние больных.

Полагают также, что кандидоз слизистой оболочки полости рта является промежуточной стадией между СПИД-связанным комплексом и периодом вторичных осложнений основного заболевания (пневмоцистной пневмонии, криптококкоза, токсоплазмоза, вирусных и опухолевых заболеваний).

Отрубевидный лишай клинически проявляется в виде небольших с четкими границами пятен или слегка приподнятых над поверхностью кожи папул. Пятна могут быть от желтовато-розового до коричневого цвета разных оттенков, часто сливаются, образуя крупные очаги с фестончатыми краями. На поверхности очагов можно заметить легкое «отрубевидное» шелушение. Также можно наблюдать депигментированные пятна (псевдолейкодерма). Типичная локализация высыпаний — богатые сальными железами участки кожи (грудь, спина, плечи, шея). Реже в патологический процесс вовлекаются подмышечные, паховые области, предплечья, голени и живот. Изменения на коже, как правило, не сопровождаются какими-либо субъективными ощущениями. Для заболевания характерно длительное, рецидивирующее течение [8, 9]. Отрубевидный лишай может возникать в любом периоде ВИЧ-инфекции. Характерны диссеминированные поражения кожи с тенденцией к развитию в области пятен инфильтрации и лихенизации кожи.

Микозы, вызываемые дерматофитами. У ВИЧ-инфицированных микозы кожи и ногтей регистрируют в возрасте от 21 до 40 лет [13, 16, 18].

Распространенные грибковые заболевания этой этиологии сравнительно часто возникают при инфицировании ВИЧ. Дерматомикозы выявляют у 8–29 % ВИЧ-инфицированных больных и не намного чаще, чем у ВИЧ-негативных лиц [10, 11, 12]. Заболевание может протекать в виде типичных для микозов поражений кожи стоп, кистей, голеней и других участков тела, а также атипично.

Факторы риска возникновения дерматомикозов у ВИЧ-инфицированных изучены недостаточно. Единичные исследования показали зависимость частоты кожных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией от количества CD4+ клеток в крови [14], однако детального анализа влияния уровня CD4+ клеток на частоту развития дерматомикозов не проводилось.

Атипичные проявления микозов, вызываемых дерматофитами, у больных СПИДом обычно возникают на лице и шее и по клинической картине могут напоминать многоформную экссудативную эритему, себорейный дерматит, фолликулиты. Микоз, обусловленный T. rubrum, на коже ладоней и подошв нередко приобретает признаки ладонно-подошвенной или гонорейной кератодермии. Микоз стоп у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне иммуносупрессии протекает по типу «мокасин» с вовлечением в патологический процесс тыльной поверхности стопы или в хронической гиперкератотической форме [9, 13]. У иммунокомпетентных пациентов в микотический процесс, как правило, вовлекаются обе стопы и одна кисть.

Микоз кистей при ВИЧ-инфекции протекает с двусторонним поражением [6].

Онихомикозы у больных СПИДом возникают изолированно или в сочетании с поражениями кожи ладоней и подошв. Причиной их чаще всего является T. rubrum.

Чаще всего поражаются ногтевые пластины I пальцев стоп [2], но могут вовлекаться ногти II, III, IV, V пальцев стоп без поражения I ногтевой пластины. Также наиболее характерно тотальное поражение ногтей [10, 13]. Особенность этих онихомикозов — нередкое развитие паронихий.

Спектр возбудителей микозов кожи и ногтей у ВИЧ-инфицированных на фоне иммунодефицита может существенно отличаться от возбудителей дерматомикозов у иммунокомпетентных пациентов [3, 11]. Исследование этиологии дерматомикозов у ВИЧ-инфицированных больных проводили на разных территориях (Индия, Европа, Северная и Южная Америка), однако опубликованные данные разнятся. Основными возбудителями дерматомикозов у больных ВИЧ-инфекцией выступают T. rubrum, вместе с тем наряду с дерматомицетами причиной дерматомикозов довольно часто являются дрожжи и нитчатые недерматомицеты [14, 15, 16, 18]. Так, Surjushe A. et al. отметили, что возбудителями поверхностных микозов у ВИЧ-инфицированных пациентов выступают: около 40 % дерматофиты (Trichophyton rubrum — 84,6 %, Trichophyton mentagrophytes — 15,4 %) и 59,4 % — не дерматомицеты (Candida spp., Aspergillus niger, Cladosporium spp., Scytalidium hyalinum, Penicillium spp. и Gymnoascus dankaliensis) [17]. Украинские исследователи выявили, что у 67,6 % больных возбудителем дерматомикозов являлся T. rubrum, у 8,8 % — T. mentagrophytes, у 5,9 % — E. floccosum. У 87,3 % пациентов с поражением кожи и слизистых обнаружены Candida spp. [16].

Исследования, проведенные в клиниках Канады и Бразилии, показали следующее соотношение этиологических факторов микозов стоп и онихомикозов: дерматофиты/дрожжевые грибы/недерматофитные формы как 73/2/2 соответственно, причем в Канаде дерматофиты составляют 95,5 % против 90,9 % в Бразилии, дрожжевые виды — 3 % против 0 %, а недерматомицетные плесени — 1,5 % против 9 % [19]. По данным Arenas R. et al., основными возбудителями онихомикозов у ВИЧ-инфицированных больных являлись T. rubrum (74 %), Candida spp. (13 %), T. rubrum + Candida spp. (6 %), Acremonium spp. (2 %), Trichophyton spp. (2 %), E. floccosum, T. tonsurans, T. mentagraphytes (0,8 %). Микоз туловища был обусловлен T. rubrum (92 %), M. canis (8 %), микоз кистей в 50 % случаев — ассоциацией T. rubrum и T. mentagraphytes и в 50 % — M. canis [6, 19].

Цель исследования. Изучение видового состава грибов, выделенных в соскобах слизистой полости рта у больных ВИЧ-инфекцией.

Материал, методы и результаты исследования. Обследованы 82 больных ВИЧ-инфекцией в возрасте от 18 до 36 лет (мужчин — 48, женщин — 34). В основном больные находились во II Б и III А стадии (92,1 %) заболевания. Клинически у всех больных зарегистрирован оформленный кандидоз: слизистая полости рта была гиперемирована и покрыта белыми бляшками 1–2 мм и более, которые легко соскабливались с помощью тампона или шпателя. У 64,7 % больных наблюдалась картина псевдомембранозного кандидоза, при котором удаленные некротические массы содержали десквамированный эпителий, а на месте их образовывались кровоточащие поверхности. Наряду с этим отмечались трещины в углах рта (заеды), покрытые характерным белым налетом. Больные также предъявляли жалобы на загрудинные боли при глотании и дисфагию, что свидельствовало о кандидозе пищевода. Диагноз кандидоза ставили при выявлении дрожжевых грибов в нативных препаратах, приготовленных из соскоба со слизистой полости рта. Соскоб с пораженного участка слизистой помещали на предметное стекло и обрабатывали раствором гидроксида калия. При микроскопии препарата выявлялись почкующиеся дрожжевые грибы.

Для дифференциации видов Candida применялась тест-система HiCrome фирмы Himedia, которая способна быстро дифференцировать колонии грибов за счет содержания в ней специального пептона, дрожжевого экстракта, хлорамфеникола. Анализ видового состава кандидозного поражения слизистой полости рта показал высокую частоту высева C. Krusei (36,2 %) и C. glabrata (28,4 %). C. albicans высеяна лишь в 16,8 % случаях. У 15 ВИЧ-инфицированных с клиническими проявлениями слизистой полости рта результаты микологического исследования были отрицательными (18,6 %).

Таким образом, вышеуказанные клинические проявления грибковых инфекций у больных

ВИЧ-инфекцией имеют существенные различия распространенности и характер течения в зависимости от биологически популяционных, климато-географических особенностей.

В связи с этим изучение микозов при ВИЧ-инфекции в рамках узбекской популяции является актуальной проблемой и представляет огромный интерес, в частности, определение видового состава возбудителей грибковых заболеваний с усилением их чувствительности к различным микотическим препаратам, что безусловно тормозит смертность от генерализованных микозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абидова З.М., Азимова Ф.В. Микозы в структуре оппортунистических заболеваний при ВИЧ/СПИД // Дерматовенерология и эстетическая медицина. № 1–2/ 2010.
2. Абидова З.М., Азимова Ф.В. Определение видового состава возбудителей орофаренгиального кандидоза у больных ВИЧ-инфекцией // Дерматовенерология и эстетическая медицина. № 1–2/ 2011.
3. Баринова А.Н., Плавнинский С.П.. Зайцева Е.Е. Микозы у ВИЧ-инфицированных больных // Проблемы медицинской микологии. 2012. № 14 (2). С. 34–38.
4. Горячкина М.В. и др. Сертоконазол в местном лечении поверхностных микозов кожи // Клиническая дерматология и венерология. 2012. № 5. С. 46–51.
5. Котрехова Л.П. и др. Особенности течения микозов кожи на современном этапе и их рациональная терапия // Consilium medicum. 2014. № 1. С. 3–6.
6. Кравченко А.В. и др. Дерматомикозы на фоне ВИЧ // Вестник дерматологии и венерологии. 2003. № 2. С. 17–20.
7. Макарова Н.Ю., Покровский В.В. и др. Оценка колонизации условно-патогенными бактериями и грибами рук медицинского персонала в стационаре для больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003. № 3. С. 22–24.
8. Райденко О.В. и др. Распространенность микозов кожи и ее придатков у ВИЧ-инфицированных пациентов // Проблемы медицинской микологии. 2010. Т. 12. № 2. С. 129–130.
9. Райденко О.В. Клинические особенности поверхностных микозов у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от этиологического фактора. Материалы XV Юбилейной всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье». 2012. С. 245–246.
10. Райденко О.В., Иванова Ю.А. Дерматомикозы у ВИЧ-инфицированных пациентов в Алтайском крае // Проблемы медицинской микологии. 2013. № 2. С. 115.
11. Тертышникова В.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика некоторых микозов у ВИЧ-инфицированных женщин, находящихся в условиях пенитенциарной системы // Фундаментальные исследования. 2009. № 5. С. 113–117.
12. Чемич, Н.Д., Поддубная А.И. Грибковые поражения у ВИЧ-позитивных лиц в Северо-Восточном регионе Украины. Материалы научно-практической конференции с международным участием (XIV Кашкинские чтения). // Проблемы медицинской микологии. 2011. Т. 13. № 2. С. 102.
13. Чернова, Т.А. и др. ВИЧ/СПИД в сочетании с инфекциями, передаваемыми половым путем, и некоторыми дерматозами // Здравоохранение Чувашии. 2009. № 1. С. 53–58.
14. Цинзерлинг В.А., Аравийский Р.А., Васильева М.В. и др. Наблюдение аспергиллезного сепсиса при ВИЧ-инфекции в стадии СПИД // Проблемы медицинской микологии. 2008. Т. 10. № 4. С. 6–8.
15. Arenas R. et all. Onychomycosis // Eur J Dermatol. 2010. Vol. 20. № 5. P. 611–614.
16. Blanes M. et all. Current Prevalence and Characteristics of Dermatoses Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection // Actas Dermosifiliogr. 2010. Vol. 10. № 8. P. 702–709.
17. Cambuim I.I. et all. Clinical and mycological evaluation of onychomycosis among Brazilian HIV/AIDS patients // Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical. 2011. Vol. 44. № 1. P. 40–42.
18. Rupp J. et all. Diagnostics for fungal infections of the lungs // Pneumologie. 2010. Vol. 64. № 5. P. 300–310.
19. Schaeffer L. et all. Mucocutaneous mycoses in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) patients hospitalized in a tertiary healthcare centre in the state of Amazonas Brazil // Scientific Research and Essays. 2012. Vol. 7. (42). P. 3621–3624.

УДК:616.5-007.61-092-085

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РОЗАЦЕА

А.Б. РАХМАТОВ, И.Б. НУРМАТОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

ХУЛОСА

РОЗАЦЕАДА АКТУАЛ САВОЛЛАР МАКОЛАСИГА

А.Б. Рахматов, И.Б. Нурматова

Қўшимча йўлдош хасталиклар ҳолатини инобатга олган ҳолда қуйидаги келтириб ўтилган дерматокосметологик муаммонинг этиопатогенези, клиникаси ва даво муолажалари саволлари ўрганиб чиқилмоқда.

Калит сўзлар: розацеа, патогенези, даволаш, йўлдош хасталиклар.

sUmmary

act Ual aspects of rosacea

A.B. Rakhmatov, I.B. Nurmatova

There are described some aspects of the etiopathogenesis, clinical picture and treatment of this dermatocosmetologic problem taking into account the possible premorbid states.

Keywords: rosacea, pathogenesis, treatment, premorbid states.

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РОЗАЦЕА

А.Б. Рахматов, И.Б. Нурматова

В статье рассматриваются вопросы этиопатогенеза, клиники и лечения такой дерматокосметологической проблемы, как розацеа, с учетом возможных преморбидных состояний.

Ключевые слова: розацеа, патогенез, лечение, преморбидные состояния.

Розацеа (акне розовые, розовые угри) — распространенное поражение кожи с частотой встречаемости в разных странах от 5 до 15 % [1, 4, 6, 7]. Розацеа с исключительным поражением кожи лица, развивающееся в основном в возрасте наибольшей социальной активности, на фоне разнообразной, ассоциированной с возрастом соматической патологии, с многочисленными триггерными факторами и хроническим рецидивирующим течением представляет как медико-социальную, так и эстетическую проблему, требующую длительных и повторяемых терапевтических воздействий, косметологической реабилитации, преемственности тактики ведения как врачами различных специальностей (дерматологи, врачи общей практики, гинекологи-эндокринологи и др.), так и специалистов эстетической медицины, в том числе косметологов [7].

Розацеа (МКБ-10: L-71) является хроническим рецидивирующим заболеванием кожи лица с прогредиентным стадийным течением и характеризуется эритемой, телеангиэктазиями, эпизодами воспалительных папул и пустул, развитием в тяжелых случаях гиперплазии сальных желез и соединительной ткани [6].

Следует указать, что женщины болеют несколько чаще, чем мужчины, причем у последних заболевание протекает более тяжело, выражена склонность к гиперплазии сальных желез и соединительной ткани с формированием фимы различной локализации (ринофима и др.). Преимущественно поражаются лица старше 30 лет, чаще со светлой кожей [1, 2, 3].

Следует отметить, что этиология данного дерматоза до настоящего времени остается неуточненной. В развитии розацеа выделяют два ведущих звена патогенеза, на которые направлена терапевтическая коррекция [1, 4]: во-первых, наличие вазомоторных реакций и вазодилятация мелких сосудов (кожно-сосудистый синдром); во-вторых, формирование воспалительных изменений в сально-волосяных фолликулах и перифолликулярно.

В развитии розацеа большое значение имеют сосудистые изменения, которые обусловливают развитие основных клинических проявлений заболевания, а именно, эритемы и телеангиэктазии. Считается, что расширение кровеносных и лимфатических сосудов обусловлено нейроэндокринными влияниями, а не первичным их поражением [1]. Это может быть обусловлено

пищевыми факторами, раздражающими рецепторы желудка, особенно на фоне хронического гастрита, ассоциированного с хеликобактерной инфекцией, изменениями метаболизма половых гормонов на фоне патологии матки и/или яичников, нарушением функции щитовидной железы, вегетативной иннервации сосудов с преобладанием тонуса симпатической нервной системы и последующим спазмом артериол и понижением тонуса вен.

Розацеа рассматривается как ангионевроз с преимущественным поражением сосудов лица (один из вариантов вегетососудистой дистонии с преобладанием признаков венозной недостаточности). Замедление кровотока и венозный в области оттока Venae facialis sive angularis, свойственные розацеа, объясняют характерное для заболевания поражение центральной части лица. В свою очередь, локализация высыпаний над неактивной мускулатурой лица приводит к тому, что формирующийся отек ткани не дренируется сокращением мышц (это обосновывает целесообразность применения лимфодренажного массажа в этапном лечении больных). В область оттока лицевой вены включается также конъюнктива, что объясняет частое вовлечение в патологический процесс верхних и нижних век (офтальморозацеа). Длительный отек в сочетании с венозным застоем и тканевой гипоксией приводит к гиперплазии соединительной ткани и сальных желез в этих топографических регионах, что обусловливает формирование фиматозных изменений кожи: ринофимы (шишковидный нос), гнатофимы (подбородок), метафимы (лоб), отофимы (ушные раковины), блефарофимы (веки).

Формированию сосудистых изменений при розацеа, длительной эритемы на фоне характерных приливов способствуют нарушения метаболизма половых гормонов (эстрогенов/андрогенов), особенно у женщин перименопаузального возраста. Патологический климакс с частыми приливами усиливает проявления эритемы при розацеа. Это обосновывает целесообразность гормональной коррекции у женщин с патологическим климаксом или другими ассоциированными с возрастом гормональными нарушениями.

Персистенции эритемы при розацеа способствуют вазоактивные пептиды и медиаторы воспаления (эндорфины, брадикинин, субстанция Р и др.). Считают, что повышенная чувствительность брадикининовых рецепторов в области лица объясняет типичную для розацеа локализацию эритемы в центральной его части [1, 2, 4]. Именно с этим связаны сосудистые приливы у больных розацеа после стресса, употребления горячей или острой пищи. Показано, что брадикинины способствуют стойкому расширению мелких артериальных сосудов и прекапиллярных сфинктеров, в то время как венулы и посткапиллярные сфинктеры остаются интактными или дилатируются. Это приводит к нарушению проницаемости микроциркуляторного русла, вызывает и поддерживает эритему и отек [1, 4].

В развитии розацеа важное значение занимают воспалительные изменения в сально-волосяных фолликулах, клинически проявляющиеся образованием папул и пустул. Можно выделить несколько клинически значимых фактов, лежащих в основе патогенеза розацеа. Во-первых, у больных розацеа в секрете сальных желез повышено содержание порфиринов, что приводит при инсоляции к фотодинамическому поражению структур кожи, и уже на ранней стадии дерматоза возможно развитие актинического эластоза. Это объясняет связь обострений розацеа с УФО и определяет необходимость обязательной фотозащиты кожи (SPF не ниже 15), ограничений инсоляции, в том числе в соляриях [6, 7]. Во-вторых, определенную роль в инициативе воспаления сально-волосяного фолликула при розацеа отводят активации Demodex folliculorum (демодексу, клещу-железнице), являющемуся облигатным представителем флоры сально-волосяного фолликула, который отсутствует у детей, появляется в пубертатном периоде и увеличивается с возрастом [3].

Следует отметить, что демодекс относится к классу паукообразных клещей, описано около 65 их видов, обитающих в том числе на некоторых млекопитающих (овцы, лисы, крупный рогатый скот). У человека выделен только Demodex folliculorum, но в двух подвидах: Demodex folliculorum longus (заселяет в основном фолликулы в области носа, лба, периорально, наружного слухового прохода) и Demodex folliculorum brevis (обитает в мейбомиевых железах, вызывая офтальморозацеа). Плотность заселения клеща и его активация зависят от топографического региона, возраста, состава кожного сала, биохимических особенностей и pH гидролипидной мантии кожи. Именно изменения биохимических свойств и pH поверхностного слоя кожи, развивающиеся из-за патологии системы пищеварения или вследствие нарушения метаболизма половых гормонов, являются одним из важных факторов увеличения плотности заселения клеща и повышения его активности. Это, с одной стороны, диктует необходимость обследования пациента, с другой, может быть причиной отсутствия терапевтического эффекта или его нестойкого результата [3].

Жизненный цикл клеща-железницы состоит из 4–5 фаз общей продолжительностью 25 дней (самка откладывает яйца, в последующем образуются личинка, нимфа I стадии, нимфа II стадии и взрослые половозрелые особи) [3]. В фолликуле головная часть клеща с жеватель-

ной поверхностью находится в верхней трети выводного протока сальной железы, а хвостовая — в устье фолликула. Патогенные свойства клеща-железницы заключаются в механическом разрушении эпителиальных клеток фолликула с последующим развитием воспалительного перифолликулярного лимфо-гистиоцитарного инфильтрата. Клинически это проявляется воспалительными фолликулярными папулами с последующим возможным развитием пустул. При попадании клеща или его фрагментов в поверхностные слои дермы может развиваться гранулематозное воспаление (гранулематозное розацеа). Необходимо подчеркнуть, что клещи рассматриваются проводниками различной инфекции, вследствие чего образуются пустулы, хотя содержимое этих пустул в большинстве случаев бывает стерильным [1, 3, 4]. Доказано, что продукты жизнедеятельности условно-патогенной микрофлоры кожи способствуют выработке медиаторов воспаления и формированию Т-клеточной воспалительной инфильтрации кожи, клинически проявляющейся воспалительными папулами, пустулами и узлами [3].

Учитывая патогенетическую значимость клеща-железницы в развитии воспалительной сыпи при розацеа оправдано назначение противовоспалительных препаратов антибактериальной и антипротозойной активности (например, группы нитроимидазола) [3, 5].

В развитии дерматоза определенное значение придают фоновой соматической патологии, особенно заболеваниям органов пищеварения (хеликобактерассоциированному гастриту, язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки, нарушению микробиоценоза кишечника), эндокринопатиям.

Клинические проявления розацеа достаточно характерны и сопровождаются поражением центральной части лица в виде стойкой или преходящей эритемы с телеангиэктазиями на поверхности, эпизодами воспалительных папул и пустул, иногда узлов, при длительном течении — с формированием фиматозных изменений кожи (ринофимы, гнатофимы, метафимы, отофимы). Субъективные ощущения умеренно выражены и проявляются жжением, зудом, может быть повышенная фоточувствительность.

С учетом клинических признаков и стадийности течения дерматоза в практической дерматологии были предложены следующие классификации розацеа [1, 2, 4, 6].

— *клинико-морфологическая классификация Е.И. Рыжковой* (1975), выделяющая эритематозную, эритематозно-папулезную, папуло-пустулезную и инфильтративно-продуктивную стадии.

— *клиническая классификация J. Wilkin,* предполагающая четыре последовательные стадии: презозацеа (периодические приливы или преходящая эритема); сосудистая розацеа (эритема и телеангиэктазии); воспалительная розацеа (папулы и пустулы на фоне персистирующей эритемы и телеангиэктазий); поздняя розацеа (ринофима и/или другие фиматозные изменения кожи).

— наиболее востребованная *современная классификация G. Plewig, Th. Jansen, A.M. Kligman*, выделяющая три стадии дерматоза: эритематозно-телеангиэктатическую (стойкая, умеренная эритема, немночисленные телеангиэктазии); папуло-пустулезную (персистирующая эритема, телеангиэктазии, папулы, пустулы); папулезно-узловатую (персистирующая эритема, телеангиэктазии, папулы, пустулы, отечные узлы).

Помимо этого, выделяют особые формы розацеа: стероидную, гранулематозную, конглобатную, фульминантную, грамнегативную офтальморозацею, розацею с выраженным персистирующим плотным отеком за счет хронического воспаления с фиброзом и лимфостазом (болезнь Морбигана).

Дебютом розацеа могут быть эритема в виде приливов, продолжительность которых варьирует от нескольких минут до нескольких часов, реже дней (стойкая эритема), или небольшие четко ограниченные воспалительные папулы, в центре которых из них образуются микропустулы. Появление эритемы зависит от изменения температуры, употребления горячей пищи, алкоголя, экстрактивной пищи. Телеангиэктазии обычно небольших размеров локализуются преимущественно в центральной части лица. Отек преимущественно является вторичным и сопровождает воспалительные изменения (воспалительные папулы и пустулы) или может быть изолированным проявлением розацеа (болезнь Морбигана). Отек охватывает область лба, центральную часть лица, периорбитальную область, но может распространяться на все лицо, в том числе подбородок, щеки, ушные раковины. Длительный отек может приводить к фиматозному утолщению кожи с формированием тканевой гиперплазии в области носа и щек (ринофима), подбородка (гнатофима), лба (метафима), ушных раковин (отофима).

Ринофима является наиболее гротескным осложнением розацеа, сопровождается резкой гиперплазией сальных желез с формированием шишковидного носа, несколько чаще встречается у мужчин. Указывают, что ринофима может развиться без предшествующих эпизодов воспалительных папул и пустул, при этом даже частые эпизоды воспалительных изменений не всегда заканчиваются формированием ринофимы.

Критериями диагностики розацеа являются:

1) анализ анамнеза: рецидивирующий характер течения заболевания, возраст дебюта, связь

дебюта и/или обострений с гормональной или эндокринной дисфункцией, характером пищи.

2) характерные клинические проявления: поражение центральной части лица, полиморфизм сыпи с персистирующей эритемой и телеангиэктазиями, эпизодами воспалительных папул и пустул.

3) лабораторные исследования: общеклинические, микроскопические (выделение клеща-железницы), биопсия и гистологическое обследование показаны только при особых формах розацеа (гранулематозной, болезни Морбигана) или для дифференциальной диагностики с другими дерматозами (туберкулид, красная волчанка, саркоидоз кожи и др.).

Дифференциальную диагностику проводят с вульгарными угрями, себорейным и периоральным дерматитом, красной волчанкой, дерматомиозитом, саркоидозом, телеангиэктатической формой мастоцитоза, розацеаподобным туберкулидом Левандовского, болезнью Прингла-Бурневиля.

Общеклиническое обследование назначают с целью выявления фоновой соматической патологии: развернутый общий анализ крови, билирубин, трансаминазы, глюкоза, общий анализ мочи, исключение хеликобактер-ассоциированного гастрита, выявление демодекса с очагов поражения, УЗИ органов малого таза для исключения патологии матки и яичников, УЗИ щитовидной железы с последующей консультацией эндокринолога. Учитывая многофакторность обострений, обследование целесообразно проводить каждый раз при рецидиве дерматоза.

Выбор тактики *лечения* больных розацеа зависит от клинической стадии и формы дерматоза, морфологии сыпи, длительности заболевания, тяжести течения и предшествующей терапии, переносимости препаратов, сопутствующей патологии, возраста, пола, психоэмоционального состояния пациента [1, 3, 5]. При всех клинических вариантах розацеа обязательны программы образования пациента и модификация образа жизни, в том числе ухода за кожей.

Учитывая рецидивирующий характер дерматоза и разнообразие провоцирующих факторов, необходимо информировать пациента об индивидуальных факторах риска обострений, формировать мотивацию и осознанный выбор к изменению режима питания и ухода за кожей, соблюдению *рекомендаций врача:*

1) исключение алкоголя. Вазодилататорное действие алкоголя на сосуды лица приводит к развитию эритемы с последующими воспалительными изменениями, особое внимание необходимо обратить на красное вино, которое обладает гистаминолиберирующим действием и противопоказано пациентам с розацеа даже при длительной ремиссии;

2) исключение горячей пищи. При ее приеме включаются терморегуляционные механизмы в полости рта, которые могут привести к распространенной вазодилятации сосудов лица и последующей эритеме;

3) рациональное питание. Дробный прием пищи малыми порциями (возможно появление эритемы лица после обильного приема пищи). Исключить томаты, плотные сорта сыра, пиво, дрожжи, шипучие напитки;

4) УФО (инсоляция, в том числе солярии) может способствовать появлению или персистенции эритемы лица, увеличению количества телеангиэктазий, дистрофии коллагена кожи. Фотовоздействие целесообразно ограничить, проводить с учетом фототипа кожи, при этом защита должна быть и зимой, и летом, солнцезащитный фактор — не менее 15;

5) вазодилататорные средства. При лечении сопутствующей соматической патологии необходимо избегать приема препаратов, содержащих никотиновую кислоту или ее дериваты, нитриты, нифедипин;

6) особенности косметического ухода. У больных розацеа обычно кожа становится чувствительной, поэтому для ежедневного ухода необходимо использовать косметическую продукцию с маркировкой для чувствительной кожи. Исключают косметические средства, содержащие спирт, вяжущие тоники, щелочные мыла, осторожно используют эксфолиирующие средства. Избегают применения косметических средств с ментолом, маслом эвкалипта. Умываются теплой или контрастной водой, исключают тепловые процедуры, в том числе распаривания при программах косметологического ухода. Кожу очищают специальными мягкими гелями (можно с серой или сульфацетамидами). Показан ежевечерний ротационный массаж носа, щек, подбородка, а также лимфодренажный массаж. Декоративная косметика — специальная, с зеленым покрытием для маскировки эритемы и телеангиэктазий.

Наружная терапия зависит от стадии и клинической формы дерматоза. При начальной эритематозной/эритематозно-телеангиэктатической стадии для наружной терапии назначают топические противовоспалительные средства: холодные примочки с 1–2 % раствором резорцина, борной кислоты, настоями трав (ромашка, зверобой, шалфей и др.), вариант выбора — термальная вода в виде аэрозоля. Показаны противовоспалительные нестероидные кремы с декспантенолом («Пантестин») или средства дерматокосметологии («Cu-Zn+крем» и др.). Учитывая особенности поражаемого топического региона и частоту встречаемости клеща-железницы, а также его роль в инициации воспалительных изменений в коже, даже на этой стадии показано применение топических про-

тивовоспалительных лекарственных средств с антибактериальным и антипротозойным эффектом. Например, доказано, что метронидазол обладает бактериостатическим действием на широкий спектр микробной флоры кожи, в том числе анаэробной, а также антипаразитарным действием относительно Demodex folliculorum spp. Показано, что метронидазол в синергизме с ненасыщенными жирными кислотами кожи подавляет образование медиаторов воспаления и функциональную активность нейтрофилов — клеток воспалительного инфильтрата дермы, оказывая противовоспалительное действие [3].

Наряду с адекватным выбором активного вещества при топической терапии очень важен правильный выбор его лекарственной формы [1, 4]. Для лечения дерматозов кожи лица предпочтительны кремы, эмульсии или лосьоны, не нарушающие процессов перспирации кожи. Так, препаратом выбора лекарственной формы метронидазола может быть «Акнил». При папуло-пустулезной стадии розацеа к наружному лечению подключают топические противовоспалительные средства антибактериального и антипаразитарного действия, топические ретиноиды, фиксированные комбинации. Вариантом стартовой терапии может быть фиксированная комбинация — крем «Пимафукорт», содержащий негалогенезированный топический стероид гидрокортизон, антимикробные составляющие натамицин и неомицин. Препарат назначают 1–2 раза в сутки в течение 1–2 недель, затем переходят к другим противомикробным и антипаразитарным средствам. Другим вариантом терапии является использование препарата «Санакут». С целью антибактериального воздействия используют местные формы клиндамицина или крем с фузидиновой кислотой 1–2 раза в сутки 1–2 недели с последующим переходом к противовоспалительным негормональным топическим препаратам.

Вариантом выбора топической патогенетической терапии может быть фиксированная комбинация в виде геля «Изотрексин», содержащего топический ретиноид (изотретиноин) и эритромицин. Препарат назначают 1 раз в сутки вечером в течение 8–12 недель. Топические препараты изотретиноина способствуют удлинению сроков ремиссии при розацеа, однако могут вызывать сухость кожи и последующее раздражение. При выраженной чувствительности кожи через 4 недели применения можно перейти на интермиттирующий режим (через день, чередуя с увлажняющими противовоспалительными средствами, или 2 раза в неделю).

До настоящего времени обсуждается эффективность и целесообразность применения при розацеа классических акарицидных средств («Спрегаль»), препараты бензилбензоата — 10–20 % эмульсия или крем; серы: 5–10–30 % мазь, 2 % ихтиол-резорциновая паста и др. Успешно применяемые для лечения чесоточного клеща, они далеко не всегда обеспечивают элиминацию клеща-железницы. Возможно, это связано с тем, что погибают только поверхностно расположенные особи, а клещи, находящиеся глубоко в сально-волосяном фолликуле, оказываются недоступными для действия топического акарицидного средства. К тому же применение акарицидных средств более 7 дней может привести к синдрому раздраженной или чувствительной кожи.

Топические стероиды, особенно фторированные кортикостероидные препараты, больным розацеа противопоказаны, так как усиливают проявления телеангиэктазий, эритемы, могут привести к развитию стероидной и фульминантной розацеа, периорального дерматита.

К альтернативным режимам лечения относят препараты азелаиновой кислоты в виде 15 % геля или 20 % крема «Скинорен», который назначают 1–2 раза в сутки в течение 2–4 месяцев. Азелаиновая кислота нормализует процессы кератинизации в протоках сальных желез, уменьшает содержание свободных жирных кислот в липидах кожи. Режим применения — тандем-терапия: «Скинорен» наносят на чистую сухую кожу 2 раза в сутки 2–3 дня, чередуя с применением в последующие 4–5 дней топических антибиотиков или антипаразитарных средств.

Помня о риске формирования повышенной чувствительности кожи у пациентов с розацеа и возможности индивидуального реагирования на традиционные топические средства, необходимо проводить еженедельный мониторинг переносимости и эффективности лечения, особенно многонедельного. Учитывая международные рекомендации по лечению розацеа, производные метронидазола, антибиотики и ретиноиды остаются «золотым стандартом» в терапии данного дерматоза [2, 6].

Для проведения *общей терапии* при розацеа используют антибиотики, метронидазол, изотретиноин, а также адъювантную или терапию сопровождения (седативную, гепатопротекторы, ферменты, пре- и пробиотики). Антибактериальная терапия показана при папуло-пустулезной форме розацеа. Предпочтение отдают антибиотикам тетрациклинового ряда — доксициклину моногидрату. Обоснованием выбора этой группы антибиотиков является их соответствие следующим требованиям: широкий спектр противомикробного действия, охватывающий всех представителей флоры сально-волосяных фолликулов; тропность к сально-волосяному фолликулу; высокая биодоступность и возможность длительного приема

(до 12 недель). Для уменьшения риска развития побочных эффектов и раздражающего действия на слизистую оболочку желудка была предложена растворимая форма доксициклина моногидрата — «Юнидокс солютаб». Препарат назначают по 100 мг 2 раза в сутки в течение 10–14 дней, затем поддерживающую дозу 100 мг/сут. до 12 недель [5].

Антипаразитарная терапия показана при папуло-пустулезной форме дерматоза, осложненной демодекозом. Назначают препараты группы нитроимидазола (метронидазол, орнидазол) ввиду их бактериостатического действия в отношении грамнегативных анаэробных бактерий, антипаразитарного — в отношении Demodex folliculorum, а также способности влиять на клеточно-опосредованный иммунитет, вегетативную нервную систему, стимулируя адренергические структуры, что уменьшает застойные явления, эритему и телеангиэктазии [3].

Метронидазол назначают по 0,5 г 2–3 раза/сут. в течение 10–14 дней. При глубоких воспалительных элементах возможно ступенчатое назначение препарата: первые 3–5 дней — парентерально («Метрогил» по 100 мг внутривенно 3 раза/сут.), затем перорально. Учитывая длительность приема, возможны побочные эффекты: тошнота, рвота, головная боль, крапивница.

Орнидазол назначают по 500 мг 2 раза/сут. в течение 10–14 дней. При выраженных воспалительных изменениях возможен ступенчатый путь применения препарата: утром по 500 мг внутривенно капельно, вечером — 500 мг внутрь в течение 3–5 дней, затем только перорально. В отличие от препаратов метронидазола орнидазол лучше переносится, спектр и выраженность побочных эффектов меньше, что делает возможным проведение курса лечения в полном объеме.

Системные ретиноиды (изотретиноин) применяют для лечения резистентных или тяжелых форм розацеа. Расчет дозы — 0,6–0,8 мг/кг массы тела в сутки в течение 3–6 месяцев. Кумулятивная курсовая доза составляет до 100 мг/кг массы тела и является достаточной для достижения стойкой ремиссии и эффективного подавления функционирования сальных желез [7]. Через 2–3 недели приема препарата отмечается нарастающая сухость кожи, слизистых оболочек, в том числе конъюнктивы, что требует соответствующей коррекции наружной терапией. Побочные действия дозозависимы, учитывая тератогенный эффект, препарат противопоказан во время беременности и лактации, планируемая беременность должна быть отсрочена (не ранее месяца после окончания приема препарата).

Гормональная терапия: заместительная гормональная терапия (по показаниям женщинам с патологическим климаксом или другой гинекологической эндокринной патологией); спиронолактон (антагонист альдостерона с антиандрогенным эффектом) может применяться как у женщин, так и у мужчин. Расчет дозы — 0,5–1–2 мг/кг массы тела в сутки в течение 2–6 месяцев.

Преднизолон применяется при молниеносной форме розацеа в сочетании с антибиотиками или в комбинации с изотретиноином. Расчет дозы — 0,5–1 мг/кг массы тела в сутки в течение 5–7 дней с последующим ступенчатым снижением до полной отмены препарата.

Плаквинил показан при выраженной фоточувствительности, назначают по 200 мг 1–2 раза/сут. 5-дневными курсами с 2–3-дневным перерывом 30–60 дней.

Терапия сопровождения (адъювантная) включает гипосенсибилизирующие и антигистаминные средства, седацию, коррекцию нарушений функционирования различных внутренних органов и систем (энтеросорбенты, гепатопротекторы, ферментные и энзимные препараты, пре- и пробиотики).

Дополнительные методы лечения заключаются в возможности использования электро- и фотокоагуляции, лазерного воздействия, особенно при телеангиэктазиях, криотерапии (противовоспалительный и сосудосуживающий эффект).

На практике врачами могут допускаться следующие ошибки:

— недооценка анамнеза, наличие сопутствующей фоновой патологии и результатов лабораторного обследования.
— назначение топических кортикостероидов, особенно при повторяющихся рецидивах дерматоза.
— длительное использование топических антибактериальных и антипаразитарных средств при последующих рецидивах дерматоза.
— отсутствие преемственности ведения пациента при наличии фоновой соматической патологии.

Таким образом, розацеа является полиэтиологическим заболеванием со множеством сопутствующих заболеваний, что значительно осложняет не только диагностику, но и лечение. Наличие определенной стадийности позволяет при своевременном лечении приостанавливать дальнейшее развитие патологического процесса и решать данную дерматокосметологическую проблему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые. — М.: «Медицинская книга». 2003. 160 с.
2. Дерматовенерология: клинические рекомендации. Под ред. А.А. Кубановой. — М.: «ДЭКС-Пресс». 2010. 428 с.
3. Коган Б.Г., Степаненко В.И. Розацеа, демодекоз, дерматит периоральный — обоснование стандартных подходов к диагностике и рациональной терапии // Дерматология, косметология, сексопатология. 2003. № 1. С. 57–70.
4. Потекаев Н.Н. Розацеа: этиология, клиника, терапия. — Москва. 2000. 143 с.
5. Проценко Т.В., Проценко О.А. Розацеа. Учебное пособие. — Донецк. 2009. 15 с.
6. Katsambas A.D., Lotti T.M. European Handbook of Dermatological Treatments: Springer. 1999. 846 p.
7. Textbook of Cosmetic Dermatology. Ed. by R. Baran, H.I. Maibach. — Martin Dunitz. 1998. 754 p.

УДК:616.61-002-022-06-085.254

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ «ГОЗАЛИДОН» И «КОБАВИТ» ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Д.Ф. ПОРСОХОНОВА, А.М. АБИДОВ, Ю.А. АЛИМУХАМЕДОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МзРУз

ХУЛОСА

ГАЗОЛИДОН ВА КОБАВИТ МАХАЛИЙ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ АСОРАТЛАГАН УРОГЕНИТАЛ ИНФЕКЦИЯЛАРДА ҚЎЛЛАШ ИСТИҚБОЛЛАРИ

Д.Ф. Порсохонова, А.М. Абидов, Ю.А. Алимухамедова

Мақолада ҳозирги пайтда асоратланган урогенитал хламидиоз ва уреамикоплазмоз инфекцияларнинг, герпесвируслар билан биргаликда учрашиши кўпайганлиги ва ўз навбатида бу холатларни даволаш учун янги дори воситаларини қўллаш йўлларини изланишлар ёрдамида кенгайтириш мақсадга мувофиқлиги таъкидланган. Муалифлар махалий дори воситаларидан гозалидон ва кобавитларни асоратланган урогенитал инфекцияларни даволашда қўлланилишидан сўнг, клиник-микробиологик ва иммунологик кўрсаткичларни ижобий самара берганлигини изоҳланган.

Калит сўзлар: урогенитал хламидиоз, уреамикоплазмоз инфекция, герпес вирусли инфекциялар, махсус иммуноглобулинлар, газолидон, кобавит, даволаш.

sUmmary

prospects for the U se of D omestic me Dicines g ozali Don an D kobavit in the treatment of complicate D forms of Urogenital infections

D.F. Porsokhonova, A.M. Abidov, Ju.A. Alimukhamedova

This article contains some interesting data about the growing frequency of complicated forms of Chlamydia infection and Ureamycoplasma infections, flowing background on herpes virus infection. The author substantiates the need to find new ways to treat complicated multicomponent infection. Domestic herbal drug Gozalidon in combination with the proven hepatoprotector Kobavit offered as the best means of therapy. The result of this combination of the authors obtained good clinical and microbiological effects and a significant reduction in the titer of specific antiviral immunoglobulin.

Keywords: urogenital chlamydia, specific antiviral immunoglobulin, ureamycoplasma infections, herpes virus infection, gozalidon, kobavit, treatment.

РЕЗЮМЕ

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ «ГОЗАЛИДОН» И «КОБАВИТ» ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Д.Ф. Порсохонова, А.М. Абидов, Ю.А. Алимухамедова

Статья содержит интересные данные о растущей частоте осложненных форм хламидийной и уреамикоплазменной инфекции, протекающей на фоне герпесвирусной инфекции. Авторами обосновывается необходимость поиска новых способов лечения осложненной многокомпонентной

инфекции. В качестве оптимального средства терапии предлагается отечественный препарат растительного происхождения «Гозалидон» в сочетании с хорошо зарекомендовавшим себя гепатопротектором «Кобавит». В результате применения такой комбинации авторами получен положительный клинико-микробиологический эффект и значимое снижение титра специфических противовирусных иммуноглобулинов.

Ключевые слова: уреамикоплазмозные инфекции, герпесвирусные инфекции, специфические иммуноглобулины, газолидон, кобавит, лечение.

За последнее десятилетие значительно изменилась количественная и качественная структура инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Если раньше ключевые позиции, определяющие высокие цифры регистрации ИППП, занимали сифилитическая, гонококковая и трихомонадная инфекции, то на современном этапе эпидемиологическая ситуация указывает на смену приоритета ведущих возбудителей. На первый план по частоте встречаемости и тяжести вызываемых осложнений выступают хламидийно-уреамикоплазменные и герпесвирусные инфекции [4, 6, 7, 9]. Их рост и распространенность не имеют тенденции к снижению, и закономерно увеличивается число хронических, рецидивирующих, осложненных, трудно поддающихся лечению форм. На основании предшествующих грантовых исследований нами получены убедительные данные о достаточно высокой встречаемости хламидий и уреамикоплазм (до 25%) у лиц молодого и активного репродуктивного возраста среди жителей республики. Нами также получены данные о клинической роли некоторых видов уреамикоплазм, таких как Ureaplasma urealyticum Parvo и Mycoplasma genitalium в генезе репродуктивных нарушений. Отсутствие обязательного мониторинга за хламидийными, уреамикоплазменными и герпесвирусными инфекциями не позволяет определить реальные цифры распространенности и придать проблеме требуемый статус. В настоящий момент патогенными и вызывающими наибольший процент клинических проявлений и осложнений среди урогенитальных и вирусных возбудителей являются Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum Parvo, Mycoplasma genitalium, Gardnerella vaginalis, герпесвирусные инфекции (вирус простого герпеса II типа (ВПГ II), цитомегаловирус (ЦМВ)) [4].

Среди наиболее часто встречающихся осложнений урогенитальных и вирусных ИППП отмечены воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), репродуктивные нарушения, такие как бесплодие, самопроизвольные аборты, внематочная беременность, преждевременные роды, врожденные перинатальные инфекции, которые могут стать причиной слепоты, умственной отсталости детей и других аномалий развития [3, 5]. Также доказана связь отдельных урогенитальных ИППП с проблемой бездетного брака.

В связи с многообразием патологического воздействия хламидий и уреамикоплазм на фоне торпидного течения заболевания и вовлечением жизненно важных органов и систем в патологический процесс лечение хламидийного, микоплазменного и вирусного воспаления представляет определенные сложности. Необходим учет сроков заражения, особенностей гестационного анамнеза, характера предшествующей терапии, сопутствующего микробного фона, иммунологических и биохимических особенностей организма. Особенностью терапии негонококковых ИППП на современном этапе является многоступенчатая антибиотикотерапия, назначаемая различными специалистами. Эффект от назначения даже сильных антибиотиков далеко не всегда достигает цели. В то же время свободный доступ к медикаментам и широкая их презентация в аптечной сети позволяют использовать антибиотики бесконтрольно и неограниченно. Часто приходится сталкиваться с проблемой неадекватной дозировки антибактериальных препаратов, что также приводит к персистенции возбудителя и формированию антибиотикорезистентности. Такое может происходить даже в тех случаях, когда антибиотик подобран в соответствии со спектром антимикробного действия. В этом случае ятрогенный фактор способствует переходу инфекции в хронические и осложненные формы. Предшествующими исследованиями отечественных и зарубежных авторов многократно доказана необходимость проведения иммунокоррекции при лечении осложненных и рецидивирующих форм бактериальных и вирусных ИППП [7]. Клинические проявления хламидиоза, также как и уреамикоплазмоза и иммунозависимых инфекций, напрямую связаны не только со степенью микробной агрессии, но и состоянием защитных систем организма. Следовательно, для достижения наилучшего результата в лечение включают иммунокорректоры, биостимуляторы, витамины. Таким образом, полноценная терапия осложненных форм хламидийно-уреаплазменных и герпесвирусных инфекций представляет собой достаточно громоздкий многоступенчатый процесс. В этой связи поиск лекарственных препаратов, совмещающих в себе разнообразные свойства, обоснованность их применения научными исследованиями является одной из приоритетных задач для практического здравоохранения. Помимо этого, весьма желательными были бы минимальные побочные эффекты и комплаентность искомых медикаментов. В настоящее время на рынке Узбекистана зарегистрировано

множество лекарственных препаратов, причем доля отечественных в их рядах увеличивается. Гозалидон, впервые синтезированный учеными лаборатории полифенольных соединений института биоорганической химии Академии наук РУз, является производным госсипола. Он стимулирует образование эндогенного α- и γ-интерферонов в организме, подавляет рост хламидийной инфекции и является одновременно противовирусным препаратом. В настоящее время утверждены и успешно используются в медицинской практике таблетки гозалидона по 0,1 г [1]. В ранее проведенных НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний исследованиях указывалось на бактериостатические свойства гозалидона в отношении сальмонеллеза и бруцеллеза. По эффективности антимикробного действия гозалидон сопоставим с импортируемым антибиотиком «Сумамед», а по стоимости в 4–5 раз дешевле. С учетом данных предшествующих исследований по применению гозалидона при лечении инфекционных заболеваний, а также опираясь на собственный опыт эффективного использования данного препарата [2] при лечении осложненных форм бактериальных и вирусных инфекций нами был использован этот отечественный препарат. Основной **целью исследования** явился подбор оптимального режима терапии сочетанного хламидийно-уреамикоплазменного и герпесвирусного инфицирования и его осложненных форм с учетом клинико-иммуно-микробиологических особенностей.

Принимая во внимание хронический интоксикационный синдром, неизбежно возникающий при длительно персистирующей инфекции [6], патогенное воздействие вирусной инфекции на печень, иммунодефицитное состояние и необходимость гепатопротекторной терапии в условиях частого использования антибиотиков, мы предпочли включить в состав лечения препарат отечественного производства «Кобавит» — комплексное соединение кобальта с глутаминовой кислотой и витамином U. Он обладает выраженной гепатопротекторной, антианемической и противоязвенной активностью. Под его влиянием существенно повышается антитоксическая функция печени и регенераторный потенциал тканей, в том числе печеночной паренхимы, интенсивно снижается активность печеночных ферментов (АлАТ и АсАТ), маркеров холестаза, интенсивно уменьшается содержание билирубина в сыворотке крови, восстанавливается желчеобразовательная и желчевыделительная функции печени. Кобавит обладает антиоксидантной и мембраностабилизирующей активностью, а также иммуномодулирующим действием, под его влиянием в короткие сроки проходят явления астенизации. К настоящему времени имеется положительный опыт применения кобавита при железодефицитных анемиях, гепатитах, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, в составе комплексной терапии острого гломерулонефрита [8].

Материал и методы исследования. Под нашим наблюдением находились 45 больных (25 женщин и 20 мужчин) с диагнозом хронической осложненной хламидийной, уреамикоплазменной, герпесвирусной инфекцией, у которых имели место гинекологические осложнения, нарушения репродуктивной функции по типу невынашивания беременности, первичного и вторичного бесплодия, простатиты, патологии спермы, очаги экстрагенитальной локализации инфекции. Диагноз и критерий излеченности устанавливались на основании клинических, бактериологических, ПЦР (полимеразная цепная реакция) методов исследования. С этой же целью проведена идентификация фона сопутствующих герпесвирусных инфекций с определением количественного содержания специфических иммуноглобулинов IgG к ВПГ и ЦМВ, а также состояние оппозитных цитокинов TFN-α и IL-8 в сыворотке крови методом ИФА (иммуноферментный анализ) с помощью коммерческих тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест», РФ).

Результаты исследования. Первичное бесплодие было диагностировано у 13 (28,9 %) больных, вторичное — у 19 (42,2 %). У всех больных отмечались признаки хронического восходящего воспалительного поражения УГТ. Выраженность воспалительных проявлений была различной: от скудных до обильных выделений из половых путей и болевого синдрома. Так хронический эндометрит был диагностирован у 10 женщин, эндоцервицит — у 25, сальпингоофорит — у 14, уретрит — у 28 мужчин и женщин, хронический простатит — у 17 мужчин. У 4 женщин до обращения к нам была произведена контрастная рентгенография фаллопиевых труб и установлена их полная и частичная непроходимость. На снижение либидо и эриктильной функции жаловались 13 мужчин. Патология спермы установлена у 15 мужчин, в том числе астенозооспермия — у 6 больных, олигоспермия различной степени — у 9 больных, у остальных пациентов выявлены изолированные нарушения спермы в виде повышенного лейкоцитоза, снижения биохимических показателей (фруктоза, лимонная кислота, цинк) и вязкости.

В процессе проведенных исследований установлено, что Ur. urealyticum как моноинфекция наблюдалась у 13 (28,9 %) пациентов, Myc. genitalium в виде моноинфекции — у 10 (22,2 %), Chl. trachomatis в виде моноинфекции — у 6 (13,3 %) пациентов. Ur. urealyticum в сочетании с Myc. genitalium наблюдалась у 9 (20 %) пациентов, с Chl. trachomatis — у 5 (11,1 %), с Tr. vaginalis — у 2 (4,4 %). Среди женщин: у 23 (92,0 %) в результатах микроскопии были обнаружены грибы рода Candida, у 18 (72,0 %) пациенток хламидийно-уреамикоплазменная инфекция сочеталась с Gard-

nerella vaginalis. При изучении сопутствующей микробной флоры наиболее часто встречались St epidermidis — у 28 (62,2 %), St haemolyticus — у 9 (20,0 %), Enterococci — у 8 (17,8 %) пациентов.

Исследование количественного содержания противовирусных специфических иммуноглобулинов показало, что у больных с осложненными и рецидивирующими формами урогенитальных инфекций наблюдался повышенный уровень специфических иммуноглобулинов G к ВПГ, что в среднем составило — 2,394±0,9 пг/мл, в группе здоровых лиц — 0,332±0,02 пг/мл. Также отмечен повышенный уровень специфических иммуноглобулинов G к ЦМВ инфекции, что в среднем составило 2,287±0,7 пг/мл, в группе контроля — 0,339±0,03 пг/мл.

Результаты исследования состояния цитокиновых молекул TFN-α и IL-8 показали, что у больных с осложненными формами сочетанных инфекций наблюдалось статистически достоверное повышение концентрации IL-8, что составило 62,3±11,8 пг/мл по сравнению с данными контрольной группы (24,2±0,6 пг/мл). Содержание TFN-α в сыворотке крови также было повышено по сравнению с контрольной группой, составив 41,8±10,1 пг/мл против 2,5±0,8 пг/мл.

Для лечения пациентов нами использовались гозалидон и кобавит по следующей схеме: гозалидон — по 2 табл. 3 раза в день в течение 5-ти 3-дневных курсов с 3-дневными интервалами; кобавит по 0,01 г 2 раза в сутки в течение 15 дней. В результате проведенного лечения микробная негативация отмечена у 42 (93,3 %) больных. Клиническая эффективность, выражавшаяся в прекращении выделений из половых путей, зуда, дизурии, болей в нижней части живота и в промежности достигнута у 37 (82,2 %) больных, что является положительным показателем при лечении пациентов с осложненным течением инфекции. У 5 больных сохранялись периодические боли в нижней части живота и в промежности. У 11 из 13 мужчин восстановились либидо и эриктильная функция. Значительное улучшение качественных и количественных показателей спермы отмечалось у 12 из 15 мужчин. При исследовании количественного содержания специфических иммуноглобулинов IgG к ВПГ отмечалось снижение его содержания в сыворотке крови, что в среднем составило 1,201±0,91 пг/мл по сравнению с таковыми до лечения. Такие же данные наблюдались при исследовании количественного содержания специфических иммуноглобулинов IgG к ЦМВ, что в среднем составило 1,312±0,88 пг/мл. Со стороны цитокиновых молекул отмечено значительное снижение их содержания в сыворотке крови больных. Так, среднее содержание TNF-α составило 12,1±2,2 пг/мл, содержание IL-8 — 30,3±11,2 по сравнению с показателями до лечения. Отмечалось 2–3-кратное снижение титра специфических иммуноглобулинов по классу M и G, значительное снижение уровня TFN-α и IL-8, существенно сократились эпизоды герпетических экзантем и энантем, купировались общие симптомы интоксикации, такие как слабость, головная боль, субфебрилитет, мышечные боли.

Следовательно, противобактериальный, противовирусный и иммуномодулирующий эффект гозалидона реализуется в основном посредством стимуляции естественных защитных сил организма, что является залогом стойкой эффективности лечения. Учитывая, что большинство лекарственных средств, эффективных в отношении хламидиоза, воздействуют также и на микоплазменную инфекцию в связи с общностью биологических особенностей данных возбудителей, расширение спектра применения гозалидона, на наш взгляд, является весьма перспективным. По этой же причине препарат может применяться и при лечении осложненных и сочетанных с вирусами поражениях хламидийной и микоплазменной природы.

Таким образом, использование отечественных препаратов растительной природы — гозалидона и кобавита — призвано максимально снизить медикаментозную агрессию, неизбежно предшествующую развитию осложненных и рецидивирующих форм бактериальных и вирусных ИППП, добиться коррекции иммунологического статуса, сочетать антибактериальный, противовирусный иммункорригирующий и общеукрепляющий эффекты данных препаратов, а также снизить финансовые затраты на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абидов А.М., Амбарцумов А.Г., Канн Ю.И. Гозалидон в терапии урогенитального хламидиоза. Сборник научных трудов, посвященный 100-летнему юбилею засл. деят. науки Узбекистана проф. Аковбяна А.А. 2000. С. 1.
2. Абидов А.М. Урогенитал хламидиозни даволашда гозалидоннинг терапевтик самарадорлиги // Новости дерматологии и венерологии. 2001. № 1–2. С. 61–62.
3. Каримова Д.Ф., Братанова М.Л., Ниязметов Р.Э. Урогенитальный хламидиоз и беременность (вопросы этиопатогенеза и клиники) // Медицинский журнал Узбекистана. 2003. № 3. С. 82–85.
4. Ибрагимов Ш.И., Абидов А.М., Набиев Т.А., Извекова О.В. К вопросу о современной трактовке TORCH-инфекции. / Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2009. № 4. С. 18–20.

5. Кулаков В.И. Инфекции, передаваемые половым путем, — проблема настоящего и будущего // Акушерство и гинекология. 2003. № 6. С. 3–5.
6. Порсохонова Д.Ф., Мавлянов Б.Р. Изучение показателей эндогенной интоксикации при хламидийной и уреаплазменной патологии. // Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии. 2002. № 2(5). С. 71–72.
7. Сабиров У.Ю., Абидов А.М., Фаттахов Б.Ш. Лечение больных хроническим простатитом, ассоциированным с урогенитальным хламидиозом и уреамикоплазмозом // Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2010. № 1–2. С. 91–92.
8. Султанов, Ж.А. Эффективность включения кобавита в комплексную терапию острого гломерулонефрита с нефротическим синдромом на фоне нарушений функции щитовидной железы // Нефрология. 2004. Т. 8. № 4. С. 68–72.
9. Хрянин А.А., Решетников О.В., Кандрушкина М.П. Многолетние тенденции в распространенности вируса простого герпеса в популяции Сибири // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 5. С. 96–101.

УДК: 616-009.613.7:616.8-009.613.7+616.895.4

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА 481C/T ГЕНА NAT2 С РАЗВИТИЕМ КОЖНОГО ЗУДА

Н.С. ИБРАГИМОВА[1], Х.Я. КАРИМОВ[2], А.А. САДИКОВ[1], К.Т. БОБОЕВ[2]

Ташкентская медицинская академия, кафедра кожных и венерических болезней[1]; Имунно-исследовательский институт гематологии и переливания крови МЗ РУз[2]

ХУЛОСА

ТЕРИ ҚИЧИШИ РИВОЖЛАНИШИДА 481C/T NAT2 ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМ АССОЦИАЦИЯСИ ТАХЛИЛИ

Н.С. Ибрагимова, Х.Я. Каримов, А.А. Садиков, К.Т. Бобоев

Мақолада тери қичишига чалинган кекса ва қариялар ёшидаги беморларда ўтказилган тадқиқотлар кўрсатилган. Муаллифлар ўзбек популяциясида тери қичиши билан касалланган беморлар ва соғлом донорларнинг ўзига хос генетик хилма-хиллиги ҳамда кутилган ва кузатилган аллеллар ва генотип rs1799929 NAT2 ген полиморфизмининг частоталарини кузатиб олинган натижаларни намойиш этдилар. Тери қичиши билан касалланган беморларда функционал — ноқулай генотип 481T/T частотаси сезиларли ўсиши кузатилган.

Калит сўзлар: тери қичиши, полиморфизм 481C/T, NAT2 гени.

sUmmary

ANALYSIS OF POLYMORPHISM ASSOCIATION 481C / T NAT2 GENE WITH THE DEVELOPMENT of pr Urit Us

N.S. Ibragimova, H.Ya. Karimov, A.A. Sadikov, K.T. Boboev

The article shows a study group of patients of elderly and senile age, suffering from skin itch. The authors presented the distribution of data, expected and observed frequencies of allele and genotype polymorphism rs1799929 NAT2 gene, as well as indicators of their genetic diversity in patients with pruritus and healthy donors in Uzbek population. There was a significant increase in the frequency of functional unfavorable genotype 481T / T in patients.

Keywords: skin itch, polymorphism 481C/T, NAT2 gene.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА 481C/T ГЕНА NAT2 С РАЗВИТИЕМ КОЖНОГО ЗУДА

Н.С. Ибрагимова, Х.Я. Каримов, А.А. Садиков, К.Т. Бобоев

В статье приведено исследование группы пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих кожным зудом. Представлены данные распределения ожидаемой и наблюдаемой частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1799929 гена NAT2, а также показатели их генного разнообразия у больных кожным зудом и здоровых доноров в узбекской популяции. Отмечено значительное возрастание частоты функционально неблагоприятного генотипа 481T/T у больных.

Ключевые слова: кожный зуд, полиморфизм 481C/T, ген NAT2.

Хронический зуд является частым симптомом в дерматологии и значительно снижает качество жизни пациентов. Причинами зуда могут быть не только дерматологические заболе-

вания, он ассоциируется с системными, неврологическими, а также психогенными болезнями, при этом считается, что при старении кожа становится более восприимчивой к зуду. Результаты последних эпидемиологических исследований показали, что 10–20 % взрослых страдают хроническим зудом, причем заболевание значительно превалирует в более старшем возрасте [1].

В связи с тем, что NAT2 обладает генетическим полиморфизмом, его активность значительно варьирует у различных индивидов. Необходимо отметить, что распределение генотипов и фенотипов N-ацетилтрансфераз в различных популяциях в настоящее время подвергается весьма активному изучению. Эти исследования позволяют определить не только предрасположенность каждого человека к тому или иному заболеванию, но и его индивидуальную реакцию на лекарственное средство.

NAT2 относится к генам систем биотрансформации веществ (II фазы детоксикации). Аллельные варианты NAT2 связаны в основном с точечными мутациями, большинство из которых нарушают каталитическую функцию и/или стабильность фермента. Это приводит к снижению скорости ацетилирования в организме, в результате чего снижается эффективность инактивации токсических метаболитов, что ведет к развитию «оксидативного стресса» [2].

Ген NAT2 расположен в 8-й хромосоме 8p22 [4, 5]. Этот ген кодирует проальфа-цепь коллагена 1-го типа, состоящую из 3-х альфа-цепей [6].

Распространенность полиморфного варианта 481C/T в различных популяциях варьирует от 30 до 57 % [3].

Цель исследования. Изучение особенностей распределения генотипов полиморфизма 481C/T гена NAT2 у здоровых доноров и у больных с кожным зудом без сыпи.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследований явились образцы ДНК 20 больных с кожным зудом. Для выделения ДНК из лимфоцитов периферической крови применен модифицированный метод фенольно-хлороформной экстракции, а также набор «РНК/ДНК-сорб» ООО «ИнтерЛабСервис» (Россия). В качестве контроля для молекулярно-генетического скрининга использованы препараты геномной ДНК, как выделенные самостоятельно, так и хранящиеся в банке ДНК НИИ ГиПК МЗ РУз (44 образца).

Анализ образцов ДНК проведен путем стандартной полимеразной цепной реакции на термоциклере «Applied Biosystems» 2720 (США) с использованием наборов ООО «Литех» (Москва) согласно инструкции производителей.

Статистический анализ результатов выполнен с помощью пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

Результаты исследования. На начальном этапе исследования проанализированы особенности полиморфного варианта 481C/T (rs1799929) гена NAT2 в генетической структуре узбекской популяции.

Распределение аллелей и генотипов по полиморфизму 481C/T гена NAT2 в популяционной выборке и в группе пациентов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) с помощью точного теста Фишера.

В таблицах 1 и 2 представлены данные распределения ожидаемой и наблюдаемой частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1799929 гена NAT2, а также показатели их генного разнообразия. Распределения генотипов в исследованных выборках для данного ДНК-маркера находились в равновесии Харди-Вайнберга (РХВ), о чем свидетельствовало значение p>0,05.

Таблица 1

Ожидаемая и наблюдаемая частоты распределения генотипов по РХВ полиморфизма rs1799929 гена NAT2 в основной группе больных

Генотипы	Частота генотипов		χ^2	P
	наблюдаемая	ожидаемая		
C/C	65,00	64,00	0,003	
C/T	30,00	32,00	0,025	
T/T	5,00	4,00	0,050	
Всего	100,00	100,00	0,078	0,8

Таблица 2

Ожидаемая и наблюдаемая частоты распределения генотипов по РХВ полиморфизма rs1799929 гена NAT2 в популяционной группе

Генотипы	Частота генотипов		χ^2	P
	наблюдаемая	ожидаемая		
C/C	65,91	68,81	0,054	
C/T	34,09	28,28	0,525	
T/T	0,00	2,91	1,278	
всего	100,00	100,00	1,858	0,2

Как видно из таблиц 1 и 2, полиморфизм rs1799929 гена NAT2 в изученных группах характеризовался очень низкой частотой функционально неблагоприятного генотипа 481T/T. В исследуемой группе больных наблюдалась тенденция к незначительному увеличению наблюдаемой частоты данного генотипа по сравнению с ожидаемыми значениями (5,0 % против 4,0 %, соответственно). При этом наблюдаемое распределение данного генотипа согласуется с ожидаемыми частотами распределения ($P > 0,05$). В популяционной группе несмотря на отчетливые различия ожидаемой и наблюдаемой частоты неблагоприятного генотипа 481T/T (2,91 % против 0,0 %) статистический анализ показал, что такие различия также имеют недостоверный характер ($P > 0,05$).

В группе больных наблюдаемая частота нормального генотипа C/C оказалась статистически незначимо выше по сравнению с теоретическим значением (65,0 % против 64,0 % при $P > 0,05$), в популяционной группе, напротив, она была более низкой (65,9 % против 68,8 % при $P > 0,05$).

Для гетерозиготного генотипа C/T выявлен не очень высокий уровень теоретической гетерозиготности (от 32,0 % до 28,3 % соответственно). Фактическое количество гомозиготного генотипа в группе больных статистически незначимо было снижено по сравнению с теоретическим (30,0 % и 32,2 % соответственно, $\chi^2 = 0,04$; $p > 0,05$), а наблюдаемая частота данного генотипа в группе контроля недостоверно выше, чем ожидаемая (34,1 % и 28,28 % соответственно, $\chi^2 = 0,03$; $p > 0,05$).

Полученные данные указывают на однородность исследованной выборки групп, а результаты анализов достоверно коррелируют между собой, что позволяет говорить о действительном отсутствии отклонений от РХВ для данного полиморфизма.

На следующем этапе исследования было оценено состояние популяционного разнообразия полученных данных путем вычисления индекса относительного отклонения (D) наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой (табл. 3). Для каждой группы были рассчитаны наблюдаемая гетерозиготность (H_{obs}), ожидаемая гетерозиготность (H_{exp}) и индекс отклонения H_{obs} от H_{exp} (D). Как известно, гетерозиготность полиморфизмов обусловливает высокую жизнеспособность организмов, хорошую приспособляемость к изменяющимся условиям среды. Чем выше уровень гетерозиготного состояния полиморфизмов, тем выше их приспособляемость к внешней среде. При сравнении различий между теоретической и фактической частотами гетерозиготности в группе больных выявлено, что данный маркер имеет не очень высокий индекс гетерозиготного дефицита (D = –0,06) за счет избытка гомозигот (65,0 % против 64,0 %). Соответственно, можно прогнозировать не очень высокий риск подверженности к зуду у пациентов этой группы. Таким образом, для данного локуса показатель D оказался отрицательным, т.е. находящимся <0.

Однако уровень наблюдаемой гетерозиготности данного полиморфизма в группе контроля был выше ожидаемого (34,09 % и 28,28 % соответственно, D = +0,2), что свидетельствует о более высоких частотах наблюдаемых гетерозигот, а не вычисленных теоретически.

Таблица 3

Различие между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности

Группы	Наблюдаемая гетерозиготность	Ожидаемая гетерозиготность	D *
Основная группа	30,00	32,00	–0,06
Контрольная группа	34,09	28,28	+0,2

Примечание: *D = (0,3–0,32)/0,32 = 0,14 для основной группы;
D = (0,34–0,28)/0,28 = +0,2 для контрольной группы.

В таблице 4 представлены результаты сравнительного анализа частот генотипов полиморфизма rs1799929 NAT2 между группами больных зудом и здоровых доноров. Анализ ассоциаций исследуемого полиморфного варианта rs1799929 гена NAT2 был проведен при помощи сравнения двух выборок по типу «случай–контроль». При анализе распределения частоты аллелей и генотипов в группе больных и контроля не было выявлено статистически значимых отличий. Частота гомозигот дикого типа 481C/C гена NAT2 у здоровых доноров была незначительно выше, чем у больных (65,0 % и 65,0 % соответственно; $\chi^2 = 0,004$; P = 0,8; OR = 0,96; 95 %CI 0,316–2,92), а частота гомозигот мутантного аллеля 481TT, напротив, была недостоверно выше у больных по сравнению со значением контрольной группы (5,0 % и 0,0 % соответственно; $\chi^2 = 2,1$; P = 0,1). Гетерозиготный генотип 481C/T гена NAT2 встречался незначительно чаще у здоровых лиц (34,1 % против 30,0 % соответственно; $\chi^2 = 2,3$; P=0,1; OR=0,3; 95 %CI 0,05536, 1,378).

Таблица 4

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1799929 гена NAT2

Группа	*n*	Частота распределения аллелей				Частота распределения генотипов					
		C		T		C/C		C/T		T/T	
		n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
Основная группа	20	32	80,0	8	20,0	13	65,0	6	30,0	1	5,0
Контрольная группа	44	73	82,9	15	17,1	29	65,9	15	34,1	0	0,0

Таким образом, распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1799929 гена NAT2 соответствует РХВ. Исследованные группы больных с зудом и контроля характеризовались средним уровнем гетерозиготности и генетической изменчивости. Был получен относительно не очень высокий уровень гетерозиготности (H_{exp} и H_{obs}) данного полиморфизма, что, возможно, связано с относительной «молодостью» данного полиморфизма.

В результате проведенной работы не обнаружена ассоциация полиморфизма rs1799929 гена NAT2 с развитием зуда, однако отмечено возрастание частоты функционально неблагоприятного генотипа 481T/T среди больных хроническим зудом. Отсутствие убедительной достоверности, по-видимому, можно связать с тем, что гомозиготный вариант 481T/T гена NAT2 в популяционной выборке отсутствовал (0,0 %) и для окончательного вывода о его роли в развитии заболевания и в выраженности и характере клинических проявлений необходимо увеличение численности данной выборки.

ВЫВОД

1) распределение частот генотипов изученного полиморфизма rs1799929 гена NAT2 у больных с кожным зудом и условно здоровых доноров было сопоставимо и в целом соответствовало ожидаемой частоте, соответствующей закону РХВ ($p > 0,05$);

2) проведенное исследование не выявило достоверной ассоциации полиморфизма rs1799929 гена NAT2 с развитием кожного зуда, однако отмечено значительное возрастание частоты функционально неблагоприятного генотипа 481T/T в группе больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Львов А.Н., Грундманн С., Штендер С. Хронический зуд: старые проблемы, новые решения // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010. № 4. С. 7–12.
2. Dupret J.M., Rodríguez-Lima F. Structure and Regulation of the Drug-Metabolizing Enzymes Arylamine N-Acetyltransferases // Curr Med Chem. 2005; 12(3): 311–8.
3. Taja-Chayeb L. et all. Arylamine N-acetyltransferase 2 genotypes in a Mexican population // Genetics and Molecular Research. 2012; 11 (2): 1082–1092.
4. Vatsis K.P., Weber W.W., Bell D.A. et al. Nomenclature for N-acetyltransferases // Pharmacogenetics. 1995; 5: 1–17.
5. Ruiz J.D., Martínez C., Anderson K. et al. The differential effect of NAT2 variant alleles permits refinement in phenotype inference and identifies a very slow acetylation genotype. // PloS One. 2012; 7: e44629.
6. Walraven J.M., Zang Y., Trent J.O. and Hein D.W. Structure/function evaluations of single nucleotide polymorphisms in human N-acetyltransferase 2 // Curr. Drug Metab. 2008; 9: 471–486.

УДК:613.2:615.874.2:616-056.3-02-07

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ДИЕТОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Д.Г. АБДУЛЛАЕВА

Ташкентский институт усовершенствования врачей

ХУЛОСА

ИССИҚ ИҚЛИМ ШАРОИТИДА АЛЛЕРГИК КАСАЛЛИКЛАР ТАШХИСОТИ ВА ПАРҲЕЗ ДАВОЛАШНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИГИ

Д.Г. Абдуллаева

Аллергик касалликлар, жумладан, овқат аллергиясида ташхисот усулларни яхшилаш мақсадида аллерген махсус иммуноглобулин Е ни аниқловчи in vitro панеллар амалиётга татбиқ қилинди. Ушбу панеллар таркибига иссиқ иқлим шароитига хос бўлган озиқ-овқат, ўсимлик ва дарахт чанглари, эпидермал, маиший, замбуруғ аллергенлари киритилди. Аллергик касалликлар билан касалланган беморларда озиқ-овқат ҳамда ўсимлик чанглари, латекс, замбуруғ аллергенлари орасида кесишган аллергик реакциялар аниқланди.

Калит сўзлар: овқат аллергияси, *in vitro* диагностика, аллерген-махсус IgE, озиқ-овқат, ўсимлик аллергенлари, замбуруғ, латексга нисбатан кесишган реакциялар.

sUmmary

t he Use of mo Dern metho Ds of Diagnosis in D iet therapy of allergic D iseases

D.G. Abdullaeva

It was introduced into clinical practice allergens panel to determine the allergen-specific immunoglobulin E in order to improve the diagnosis and diet therapy of allergic diseases, including food allergy. The composition of these panels we have included typical in hot climate food, plant, epidermal, household allergens, fungi. Determined cross-allergic reactions between food and plant allergens, latex, fungi.

Keywords: food allergy; in vitro diagnostics, allergen-specific IgE, cross-reaction to food, plant, fungi, latex.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ДИЕТОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Д.Г. Абдуллаева

Внедрены в клиническую практику in vitro панели аллергенов для определения аллерген-специфических иммуноглобулинов Е в целях усовершенствования диагностики и диетотерапии аллергических заболеваний, в том числе пищевой аллергии. В состав этих панелей включены характерные для жаркого климата пищевые, растительные, эпидермальные, бытовые аллергены, грибки. Определены перекрестные аллергические реакции между пищевыми и растительными аллергенами, латексом, грибками у больных аллергическими заболеваниями.

Ключевые слова: пищевая аллергия, *in vitro* диагностика, аллерген-специфические IgE, перекрестные аллергические реакции к пище, растительными, грибковым аллергенам, латексу.

На сегодняшний день отсутствуют точные данные о распространенности пищевой аллергии (ПА) в мире. Это связано, с одной стороны, с многочисленными проявлениями заболевания, затрагивающими многие органы и системы, с другой стороны — трудностями точной верификации диагноза в клинической практике. Предположительно в мире насчитывается примерно 220–520 млн человек, страдающих ПА [9].

Реакции на пищу известны со времен античности. Аллергия является проблемой общественного здравоохранения глобальных масштабов и требует своего решения на уровне как отдельных государств, так и мирового сообщества. По литературным данным, аллергические реакции на пищевые продукты отмечаются у пациентов с атопическим дерматитом — до 48 %, поллинозом — до 45 %, бронхиальной астмой — до 15 %, аллергическим ринитом — 15 %. Среди больных с заболеваниями ЖКТ и гепатобилиарной системы распространенность аллергии к продуктам питания выше и может достигать 50 % и более [3].

Цель исследования. Оптимизировать диетотерапию аллергических заболеваний, в том числе ПА, с помощью современных методов in vitro аллергодиагностики.

Материал и методы исследования. Модификация in vitro иммуноблот панелей R-Biopharm (Germany) для определения аллерген-специфических

IgE-антител к пищевым, пыльцевым, грибковым, бытовым аллергенам, особенно у детей и подростков, а также у взрослых, с учетом региональных особенностей распространения различных аллергенов. Учитывая, что состав панелей аллергенов характерен для населения Европы и не подходит к климато-географическим характеристикам нашего региона и характеру питания населения, мы включили в состав панелей характерные для жаркого климата пищевые, растительные, эпидермальные, бытовые, профессиональные аллергены.

Результаты исследования. Диагностика пищевой аллергии в нашей республике ограничивалась in vivo методами диагностики, к которым было много ограничений: детский возраст, беременность и лактация, обострение аллергического и других хронических заболеваний, психические заболевания, кожный демографизм, острые аллергические реакции в анамнезе, прием антигистаминных препаратов и т. д. В связи с этим врачам необходима информация о свойствах аллергенов и перекрестных реакциях между ними для успешной диетотерапии. Прежде чем назначить конкретный метод специфической аллергологической диагностики, необходимо учесть особенности иммунологического механизма реализации аллергической реакции у пациента и определить круг предполагаемых аллергенов. Для этой цели врач должен проанализировать анамнез, клинические проявления заболевания в прошлом и настоящем, ориентировочно предполагая спектр аллергенов и тип реакции иммунной системы. Данный тест позволяет количественно измерять концентрацию аллерген-специфических IgE (МЕ/мл) в сыворотке крови методом иммунного анализа. Результаты выражаются также в RAST (radioallergo sorbent test) классах (табл. 1). Положительной считается концентрация аллерген-специфических IgE выше 0,35 МЕ/мл (1 RAST класс и выше).

Таблица 1

Соотношение между определяемыми классами и содержанием в сыворотке пациента соответствующих аллерген-специфических IgE

МЕ/мл	RAST класс	Содержание аллерген-специфических IgE
0,00–0,34	0 (0,0–0,9)	Отсутствует или обнаруживается с трудом
0,35–0,69	1 (1,0–1,9)	Низкое
0,70–3,49	2 (2,0–2,9)	Увеличенное
3,50–17,49	3 (3,0–3,9)	Существенно увеличенное
17,50–49,99	4 (4,0–4,9)	Высокое
50,00–99,99	5 (5,0–5,9)	Очень высокое
≥100,00	6 (³ 6,0)	Чрезвычайно высокое

Диагностика аллергических заболеваний затруднена в связи с отсутствием единых методических подходов и унифицированных методов диагностики, позволяющих выявить механизмы развития аллергии. Учитывая разного характера клинические формы аллергопатологии и возраст пациента, применяются ингаляторные, педиатрические, смешанные (*см. образец 1*) и пищевые (*см. образец* 2) иммуноблот-панели, которые содержат по 20 аллергенов.

Ниже приведен перечень аллергенов, включенных в панели, их краткая характеристика и некоторые перекрестные аллергические реакции между разными классами аллергенов.

В 1994 г. классификация аллергенов была унифицирована номенклатурным субкомитетом ВОЗ по аллергенам. В обозначении названия аллергена участвуют первые буквы рода и вида, арабская цифра обозначает гомологичные аллергены (порядок открытия) разных видов.

ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ АЛЛЕРГЕНОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В СОСТАВ ПАНЕЛЕЙ (международное обозначение)

Пыльцевые аллергены: g_1, G_2 …, g_n — пыльца луговых трав (каждый вид имеет индивидуальный порядковый номер, например, g_8 — мятлик луговой); **W_1, W_2…, W_n** — пыльца сорных трав; **t_1, t_2…, t_n** — пыльца деревьев и кустарников.

К развитию аллергических заболеваний приводит контакт с пыльцой ветроопыляемых растений. Вес и размер пыльцевых зерен имеет большое значение. Так, пыльца большого диаметра (от 60 до 100 мкм и более) из-за тяжести задерживается при вдыхании на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, а пыльца диаметром от 20 до 30 мкм проникает в слизистую оболочку средних и мелких бронхов, что облегчает сенсибилизацию организма, индуцирует IgE-ответ. Среди злаковых и луговых трав ярко выраженной аллергенной активностью обладает пыльца тимофеевки, среди пыльцевых аллергенов сложноцветных и сорных трав преобладает пыльца полы-

Фамилия: Кулметов
Имя: Мансур
ДР: 10.10.1982
Создано: 17.08.2015
Доп. 1:
Доп. 2:

Результат
RIDA qLine® Allergy

Код	Обозначение	МЕ/м	РАСТ
D1	Dermatophagoides pteronyssinus	0,16	0,4
D2	Dermatophagoides farinae	0,16	0,4
EX8	Смесь перьевых аллергенов	0,08	0,2
EX10	Смесь аллергенов животных	0,50	1,4
FX1	Орехи	0,62	1,7
FX14	Молочная смесь	0,07	0,1
GX1	Пыльца трав (ранние)	1,87	2,4
K82	Латекс	0,60	1,7
M2	Cladosporium herbarum	0,10	0,2
M1	Penicillium notatum/chrysogenum	0,17	0,4
M5	Candida albicans	0,07	0,1
M6	Alternaria alternata/tenuis	0,03	0,0
MX13	Аспергиллы 13	0,02	0,0
MX10	Плесневые грибы 10	0,19	0,5
T3	Береза	0,55	1,5
TX1	Пыльца деревьев, ранняя	0,64	1,8
TX2	Пыльца деревьев, поздняя	2,63	2,6
W1	Амброзия полыннолистная	2,33	2,5
W9	Подорожник	1,72	2,3
W6	Полынь	0,57	1,6

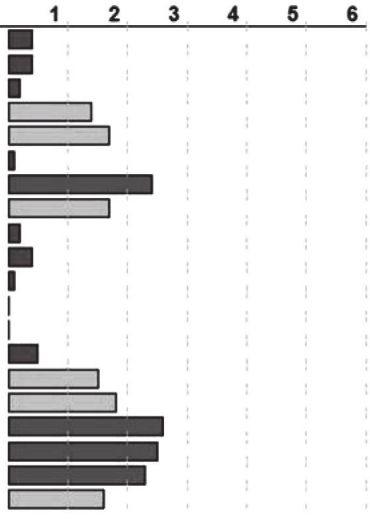


Рис. 1. **Смешанная панель**

Фамилия: Ахмедова
Имя: М.
ДР: 07.03.1983
Создано: 17.08.2015
Доп. 1:
Доп. 2:

Результат
RIDA qLine® Allergy

Код	Обозначение	МЕ/м	РАСТ
F53	Персик	0,61	1,7
F13	Арахис	0,09	0,2
F16	Грецкий орех	0,09	0,2
F87	Арбуз	0,13	0,3
F2	Молоко	0,04	0,1
F1	Яичный белок	0,09	0,2
F75	Яичный желток	0,04	0,1
F44	Клубника	0,04	0,1
F35	Картофель	0,53	1,5
F152	Абрикос	0,13	0,3
F31	Морковь	0,56	1,6
F25	Томаты	1,99	2,4
K84	Подсолнечниковое семя	0,13	0,3
F95	Кофе	0,04	0,1
F33	Апельсин	0,26	0,7
F49	Яблоко	0,31	0,8
F4	Пшеничная мука	0,22	0,6
F12	Горох	0,04	0,1
F247	Мед	0,55	1,5
F83	Куриное мясо	0,13	0,3

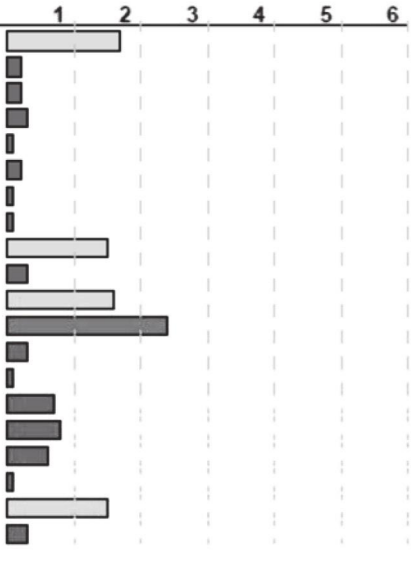


Рис. 2. **Пищевая панель**

ни и амброзии. Профилины, впервые обнаруженные в пыльце березы, обладают выраженными перекрестно реагирующими свойствами со многими группами аллергенов и часто являются причиной анафилактических реакций, особенно у детей, на сою и арахис. У больных поллинозом профилины могут способствовать развитию аллергических реакций на морковь, картофель, сельдерей, томаты и др.

Аллергены условно-патогенных микроорганизмов и грибов (плесеней): M_1, M_2…, m_n. Условно-патогенные микроорганизмы, микрогрибы и плесени, обитающие в жилых помещениях, часто служат причиной круглогодичных аллергических заболеваний. Они активно заселяют сырые помещения, ванные комнаты, туалеты, сантехнику, старую мебель, испорченные продукты и органические отходы. Грибы, обитающие в природе, паразитируют на коре деревьев, в почве и листьях. Споры грибов разносятся ветром, водой, животными и человеком. Как правило, грибы поражают дыхательные пути и вызывают тяжелые аллергические заболевания, такие как бронхолегочный аспергиллез, круглогодичный аллергический ринит, бронхиальная астма. Наряду с дермагофагоидными клещами плесневые грибы являются одним из основных компонентов домашней пыли. Аллергия на плесень часто протекает совместно с другими аллергическими заболеваниями и в основном характеризуется непереносимостью пылевых клещей и растительной пыльцы. Плесневые грибки обитают повсеместно, некоторые грибы образуют спору круглый год (Penicillum), другие весной, летом, осенью (Cladosporum, Alternaria). Аллергические реакции возникают прежде всего у больных с атопией, повышенная влажность и температура в помещениях могут способствовать развитию респираторных симптомов, так как в закрытом помещении грибы хорошо перемещаются (особенно Penicillum и Aspergillus, реже Rhizopus и Mucor). Aspergillus fumigatus часто вызывают иммунодефицит у человека, flavus и fumigatus — основной продуцент канцерогенного афлотоксина у зерновых культур, орехов, семян вызывает аспергиллез, аллергические заболевания. Следует отметить, что профессиональные факторы также могут влиять на развитие сенсибилизации к плесневым грибам. Это работники микробиологического профиля, сельского хозяйства, фермеры, пивовары, шахтеры, библиотекари. Cladosporum являются широко распространенными в регионах с умеренным климатом и включают известных сапрофитов и паразитов шпината, бананов и помидоров.

Эпидермальные аллергены: e_1, E_2 …, e_n — индивидуальные аллергены животных. Они обладают очень большой активностью, и даже кратковременный контакт с ними может спровоцировать бурный аллергический ответ. К наиболее активным эпидермальным аллергенам относят антиген эпидермиса кошек.

Аллергены животных (шерсть, перхоть, экскременты) и птиц обладают высокой летучестью и они прикреплены к мелким частицам пыли. Самыми мощными аллергенами являются аллергены кошек. У людей с IgE–сенсибилизацией к аллергену кошек встречается перекрестная аллергия на другие виды животных, например, на собак и лошадей. Симптомы аллергии могут появиться уже через 5 минут после контакта с домашним животным и достигают максимума через 3 часа. Появление клинических симптомов аллергии не всегда зависит от концентрации аллергенов: в частности, одежда владельцев кошек является средством переноса основного аллергена (Fel d 1) в среду, где нет кошек. Даже в таком случае может развиться приступ бронхиальной астмы у сенсибилизированных людей. Всех больных с аллергией на домашних животных следует отнести к группе риска по развитию тяжелой аллергической реакции. Лучшая рекомендация — исключение контакта с животными [4].

Ингаляционные аллергены: D_1, D_2 …, D_n — микроклещи. Компоненты аллергена домашней пыли — клещи Dermathophagoides pteronyssimus и Dermathophagoides farinae — крошечные членистоногие, невидимые невооруженным глазом, с диаметром тела около 0,3 мм. Количество микроклещей возрастает осенью. Эти клещи питаются чешуйками слущенного рогового слоя кожи человека, который составляет наибольшую часть компонентов домашней пыли, и живут в симбиозе с микроскопическими плесневыми грибами, обитающими в матрасах и других постельных принадлежностях. Экскременты клещей также являются идеальными аллергенами. Антигены клещей достаточно крупные, поэтому аллергические реакции на них возникают не так быстро, как на эпидермис кошек. Аллергия на домашнюю пыль наиболее часто проявляется в виде бронхиальной астмы, ринита, реже, конъюнктивита. Аллергенные свойства и состав пыли известны уже несколько столетий. Dermatophagoideus pteronissimus и farinae — наиболее аллергенные представители, характерные для нашего региона, могут вызвать пищевую клещевую анафилаксию. В 1 г домашней пыли могут содержаться до нескольких тысяч клещей и продуктов их жизнедеятельности. Dermatophagoideus pteronissimus обитают в постели, коврах, вызывают сенсибилизацию у лиц с атопией, бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, атопическим дерматитом.

Респираторные симптомы дебютируют, как правило, после года (в дошкольном) возрасте и ассоциируются с сезонным аллергическим ринитом и/или конъюнктивитом. Дебюту почти всегда предшествует сенсибилизация пыльцой, содержащей белки, гомологичные тем, что находятся в определенных фруктах и овощах. При этом пациент, сенсибилизированный к пыльце, может реагировать на пищевой

аллерген без предшествовавшего с ним контакта. Сенсибилизация к пыльце амброзии полыннолистной может сочетаться с оральным аллергическим синдромом (ОАС) после употребления дыни, а сенсибилизация к пыльце березы может приводить к появлению этого синдрома после употребления яблок, персиков и вишни. Кроме того, могут быть перекрестные реакции между латексом и бананом, авокадо, персиком, киви, абрикосом, грейпфрутом, маракуйей, ананасом, каштаном. Белки, индуцирующие ОАС, термолабильны, поэтому употребление фруктов и овощей, прошедших кулинарную обработку, не приводит к появлению симптомов. Диагностика ОАС базируется на типичном анамнезе и на основании результатов prick-тестов и IgE в сыворотке крови [5].

Профессиональные аллергены: K_1, K_2…, k_n — профессиональные аллергены; **K82** — латекс. Белки натурального латекса, некоторые фрукты и овощи (банан, томаты, картофель, морковь, арбуз) содержат гомологичные белки, которые могут приводить к возникновению «латекс-фрукт» синдрома у сенсибилизированных пациентов, проявляющегося в виде крапивницы, дерматитов, анафилаксии и желудочно-кишечных расстройств. Доказана способность главных белков латекса индуцировать перекрестные реакции с пищевыми продуктами (бананы, киви, авокадо, дыня, инжир, томаты, картофель, яйца, яблоки, груши и др.), что получило название «латекс-фрукт синдром» [2, 6, 8].

При наличии пищевой аллергии и сенсибилизации к латексу рекомендуется элиминация пищевых продуктов, дающих перекрестные реакции. Все дети с аллергическими реакциями на латекс должны быть направлены к аллергологу, который в дальнейшем выбирает подход лечения индивидуально для каждого пациента. Для профилактики анафилаксии и развития аллергических реакций немедленного типа при непереносимости пищевых продуктов, имеющих перекрестные антигены с латексом, целесообразно своевременное выявление сенсибилизации для организации в последующем профилактических мероприятий и проф-ориентации пациентов [1].

Пациенты, сенсибилизированные к одному из представителей семейства орехов (кешью, фисташки, грецкий орех, фундук), имеют косенсибилизацию к пыльце деревьев и растений [7].

Пищевые аллергены: F_1, F_2 …, f_n. — это компоненты гликопротеиновой природы с молекулярным весом 10–70 кДа, хорошо растворимые в воде. Они устойчивы к температуре, действию кислот, протеаз и пищеварению. В литературе имеются данные о развитии аллергических реакций при проведении профилактических прививок вакцинами, содержащими примеси тканей куриного эмбриона, у больных с пищевой аллергией к яйцу. Также установлено наличие перекрестных аллергических реакций между аллергеном мяса и аллергенами сывороточных и других препаратов, полученных от этих животных (например, говядины и бычьего сывороточного альбумина).

Пищевые антигены содержат эпитопы, присутствующие в структуре профилина, и общие с эпитопами некоторых видов пыльцы (деревьев, трав, злаковых), поэтому аллергические реакции на фрукты и овощи хотя и могут появляться всякий раз, когда потребляются данные пищевые продукты, но протекают значительно тяжелее в сезон цветения соответствующих растений [1]. Результаты тестов могут дать информацию о перекрестных реакциях между растительными и пищевыми аллергенами в плане дальнейшего лечения и диетотерапии.

Овощи и фрукты играют важную роль в развитии пищевой аллергии у детей старшего возраста и взрослых. В качестве основных антигенов в данном случае выступают, как правило, определенные белки фруктов, овощей и орехов, аллергическая реакция к которым часто обусловлена предварительной сенсибилизацией к пыльце некоторых растений. Пациентов с аллергией к этим продуктам наиболее часто беспокоят зуд, покалывание, чувство жжения слизистой оболочки щек, десен, верхнего неба и губ в сочетании с появлением микропапул и везикул в ротовой полости. В редких случаях возможно развитие анафилактического шока. Важно отметить, что часто аллергические реакции возникают в ответ на употребление свежих овощей и фруктов; термическая обработка или консервирование устраняют их аллергенные свойства [1].

Можно достоверно назвать ряд неоспоримых преимуществ in vitro тестирования с помощью иммуноблот панелей по сравнению с in vivo тестами:

— возможность выявлять только строго аллерген-специфические IgE-антитела в таких низких концентрациях, которые лежат за порогом обнаружения их биологическими методами in vivo;

— выявление специфических причинно-значимых пищевых аллергенов широкого спектра у беременных, детей раннего возраста, больных при наличии тяжелых кожных аллергических процессов (атопического дерматита, крапивницы), в период обострения бронхиальной астмы, аллергического ринита или поллиноза, при невозможности отмены антигистаминных препаратов, после перенесенного в прошлом анафилактического шока, а также если клинические методы оказались малоинформативны. Метод стабилен, стандартизован, обладает высокой специфичностью и чувствительностью.

Таким образом, для своевременной диагностики аллергических заболеваний и успешной реабилитации больного требуются тщательно собранный анамнез, комплексное обследование

с привлечением современных методов in vitro с учетом возраста, особенностей клиники заболевания, правильный выбор спектра аллергенов. Полученные в ходе обследования результаты нужно сравнить с данными анамнеза для подтверждения клинической значимости выявленной сенсибилизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаева Д.Г. Перспективы in vitro диагностики пищевой аллергии в Узбекистане // Российский аллергологический журнал. 2016. № 1. С. 2–4.
2. Колхир П.В. Доказательная аллергология — иммунология. — М.: «Практическая медицина». 2010. 528 с.
3. Лусс Л.В., Сидорович О.И., Успенская К.С. Проблемы пищевой аллергии в гастроэнтерологии // Лечащий врач. 2007. № 4. С. 68–73.
4. Мачарадзе Д.Ш., Беридзе В.Д. Аллергия к домашним животным: особенности диагностики и лечения // Лечащий врач. 2009. № 11. С. 72–74.
5. Новик Г.А., Ткаченко М.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей // Лечащий врач. 2012. № 1. С. 16–24.
6. Brehler R., Theissen U. «Latex-fruits syndrome»: frequency of cross-reacting IgE antibodies // Allergy. 1997. Vol. 52. P. 404–410.
7. Breitender H., Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 106. P. 27–194.
8. Holme S.A. Asthma, latex hypersensitivity and potatoes // Contact. Dermatit. 2000. Vol. 43.1. P. 54.
9. World Allergy Organization (WAO). Diagnosis and Rationale for Action against Cow_s Milk Allergy (DRACMA) Guidelines // Pediatr Allergy Immunol. 2010. Vol. 21 P. 1–125.

УДК:616.5-002.525.2-074/078

ҚИЗИЛ ЮГУРУК КАСАЛЛИГИНИНГ ЛАБОРАТОРИЯ ДИАГНОСТИКАСИ

Э.Х. ЭШБОЕВ, С.С. УМАРОВ, С.Э. ЭШБОЕВ

Республика ихтисослаштирилган дерматология ва венерология илмий-амалий тиббиёт маркази

РЕЗЮМЕ

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Э.Х. Эшбоев, С.С. Умаров, С.Э. Эшбоев

В статье описана лабораторная диагностика красной волчанки, дан анализ методов лабораторной дигностики, используемых в практике.

Ключевые слова: красная волчанка, *LE*-клетки, лабораторная диагностика.

sUmmary

l aboratory Diagnosis of l UpUs erythematos Us

E.H. Eshbaev, S.S. Umarov, S.E. Eshbaev

On this article described laboratory diagnosis of lupus erythematosus. Data was analized and methods of laboratory diagnosis in practice.

Keywords: lupus erythematosus, LE-cell, laboratory diagnosis.

ХУЛОСА

ҚИЗИЛ ЮГУРУК КАСАЛЛИГИНИНГ ЛАБОРАТОРИЯ ДИАГНОСТИКАСИ

Э.Х. Эшбоев, С.С. Умаров, С.Э. Эшбоев

Мақолада терининг тизимли касалликларидан бўлмиш қизил югурук хасталигининг лаборатория диагностикаси баён қилинган. Шу билан биргаликда амалиётда ишлатилаётган услубларнинг таҳлили берилган.

Калит сўзлар: қизил югурук, *LE*-ҳужайралари, лаборатория диагностикаси.

Қизил югурук (Lupus erythematos) этиологияси аниқланмаган ва мураккаб патогенезга эга бўлган системали касалликдир. Яна айтиш жоизки, бу касалликка чалинган беморлар қуёш нурига ёки аксинча совуққа ўта сезувчанлиги билан ажралиб туради. Касаллик белгилари полиморф кечади ва айнан терининг қуёш тегадиган очиқ жойларида авж олади.(1)

Касалликни дастлаб 1827 йилда P. Royer «flux sebace» номи билан таърифлаб берган. Орадан йигирма тўрт йил ўтгандан (1851 йил) сўнг A.Cazqenave ушбу касалликни чуқурроқ ўрганиб «қизил югурук» номини берган. Кейинчалик касаллик жуда кўп олимлар томонидан ҳар қанақа бошқа номлар («эритематоз», «чандиқланувчи эритематоз») билан аталмасин, A. Cazqenave берган «қизил югурук» атамаси тиббиёт олимлари орасида муҳрланиб қолди.

1872 йилда M.Kaposi касалликнинг икки хил клиник кўриниши борлигини, биринчиси — оғир системали ўткир кечувчи ва сурункали хили борлигини исботлаб берган. Қизил югурукнинг одамлар орасида нақадар тарқалганлиги жуда кўп олимлар томонидан ўрганилган, у барча дерматозларнинг 1,4–1,8 % ни ташкил қилади. [2, 3]

Замонавий тушунчаларга қараганда, қизил югурукнинг патогенези ўта мураккаб жараённи, жумладан иммун, ирсий, метаболитик, нейроэндокрин ва экзоген омилларни ўз ичига олади.

Қизил югурукнинг пайдо бўлишида қуйидагиларни эътиборга олиш зарур:

— аксарият навқирон ёшда учрайди;
— аёллар кўпроқ касалланади;
— ирсий омилнинг аҳамияти бор;
— порфирин алмашинувидаги ўзгаришларнинг таъсири бор;
— ультрабинафша нурлар таъсири;
— аутоиммун жараён.

Ҳозирги пайтда қизил югурук бириктирувчи тўқималарнинг диффуз зарарланиши билан кечадиган касалликлар гуруҳига киритилган. Унинг асосида эса ўзининг антигенларига иммунологик толерантликни йўқотиш ётади. Айниқса, қизил югурук билан касалланган беморларнинг қон зардоби таркибида **le ҳужайралар**, ревматоид омил, шу билан биргаликда ДНК, РНК га қарши кўплаб антитаначаларнинг топилиши асосий диагностик манбалардан ҳисобланади.

Касалликнинг клиник кечиши икки хил кўринишга ажратилади. Биринчи хили — сурункали қизил югурук. Унга халқасимон (дискоид) ва тарқалган (диссеминирлашган) хиллари киради, иккинчи хили — ўткир (системали) қизил югурук. Айрим олимлар ўткир ости хилини ҳам тафовут қилишади.

Лаборатория диагностикаси. Дискоид ва диссеминирлашган қизил югурукда касалликнинг теридаги тошма элементлари клиник манзара сифатида шунчалик кўзга ташланадики, бу албатта мутахассиснинг ишини анча енгиллаштиради. Булар эритема, фолликуляр гиперкератоз ва чандиқли атрофия каби ўзига хос типик белгилардир. Офтоб нурига ёки аксинча изғирин шамол ва совуққа ҳаддан зиёд сезгир бўлиб қолиш (инсоляция, УФ-нурланиш, совуқ уриши, ҳар хил шикастланишлар ва б.) касалликни қўзғатадиган омиллардан ҳисобланади.

Лаборатория тадқиқот натижаларидан анемия, лейкопения, лимфопения, гипергаммаглобулинемия, гипергаптоглобулинемия, ЭЧТ нинг юқори бўлиши, ядрога қарши антитаначаларнинг ва LE-ҳужайраларининг топилиши ташхисни аниқ қўйишда катта аҳамиятга эга. Ундан ташқари, қонни Вассерман реакциясига текшириш зарур. Бунда захмга текшириладиган реакциялар (РИТ, РИФ, РИБТ) манфий, аксинча Вассерман реакцияси эса (комплементни боғлаш реакцияси +1+2) кучсиз мусбат чиқади. Ушбу реакцияларнинг натижаларини таҳлил қилиш жараёнида беморнинг 6 ой давомида захмга чалинмаганлигини эътиборга олиш керак бўлади.

Тўғри умум клиник тадқиқотлардан ЭЧТ, серомукоид, фибриноген ва альфа, гаммаглобулинлар миқдорини аниқлашнинг ташхисотда аҳамияти катта, албатта. Айниқса, фаол яллиғланиш жараёни билан кечаётган вазиятларда ушбу лаборатория изланиш натижалари шифокорнинг кўмакчисига айланади.

№	Тадқиқотнинг номи	Системали қизил югурукнинг фаоллик кўрсаткичлари		
		i (енгил)	ii (ўртача енгил)	iii (оғир)
1	Гемоглобин, г/л	12 ва ундан ортиқ	10–11	10
2	ЭЧТ, мм/соат	16–20	30–40	45 ва ундан ортиқ
3	Фибриноген	0,5	0,5	0,6
4	Умумий оқсил	9	8–9	7–8
5	Альбумин	48–60	40–45	30–35
6	Глобулин: *α*-альфа	10–22	11–12	13–17
	γ-гамма	20–23	24–25	30–40
7	LE-ҳужайралари (1000 та лейкоцитга)	0–1	1–2	5 ва ундан юқори
8	Антинукляр омилнинг титри	1:32	1:64	1:128 ва ундан юқори
9	Ёритиш типи	гомогенли	гомогенли ва қиррали	қиррали

Беморларнинг ярмидан кўпида лейкопения аниқланади ва унинг миқдори 1,2×10^9 г/л даражагача тушади, лейкоформулада промиелоцит, миелоцит ва метамиелоцитлар пайдо бўлади, ҳатто лимфопения (5–10 % лимфоцитлар) кузатилади. Жараённинг фаоллиги билан боғлиқ равишда баъзан гипохром анемия ташхиси қўйилади. Стероид препаратларни кўп қабул қилиш оқибатида меъда яраси пайдо бўлиб, ундан қон кетиши мумкин. Натижада камқонлик янада ривожланади. Жигар етишмовчилиги ва тромбоцитопения вужудга келиши кузатилади. Геморрагик синдром, айрим пайтларда ҳатто Кумбс реакцияси мусбат бўлиб, гемолитик анемия ривожланади. Ушбу берилган маълумотларнинг барчасини даволовчи шифокор иш жараёнида эътиборга олиши керак.

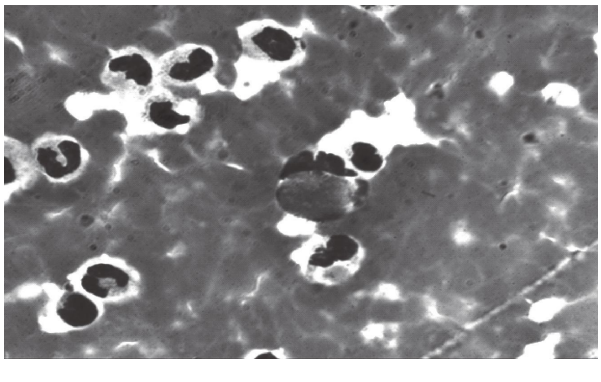
1948 йили олимлардан Харгрейвс, Ричмонд ва Мартон, 1949 йили Хезерк қизил югурукка чалинган беморларнинг қонидан ўзига хос гомоген таначаларини топишга муваффақ бўлишди. Кейинчалик бу таначалар люпус эритематоз ҳужайралар деб номлана бошланди. Ушбу ҳужайраларнинг вужудга келишини назарий жиҳатдан қуйидагича тушунтириш мумкин. Қандайдир номаълум экзоген ёки эндоген омиллар таъсирида қизил югурукка чалинган беморларнинг қонидаги айрим лейкоцитларнинг ядроси зарарланади. Бир қанча вақт ўтгандан сўнг худди шу лейкоцитларнинг ядроси шишади ва юмалоқ шаклга ўтади. Ядро ичидаги хроматин иплар парчаланиб кетади. Аста-секин зарарланган лейкоцитлар ўзининг мутлоқ структурасини йўқотади, уларнинг ўрнида юмалоқ пуштинамо қизил аморф массали гомоген таначалар вужудга келади. Кейинчалик бошқа лейкоцитлар ушбу таначаларни «бегона» сифатида қабул қилади ва уларга қарши фагоцитоз жараёни бошланади. Фагоцитозда битта ёки бир нечта лейкоцитлар қатнашиши мумкин. Агарда бир нечта лейкоцитлар келиб таначани фагоцитоз қилиб қамраб олса ҳар томонлама ярим халқали структура, яъни «розетка» юзага келади. Дерматологияда бу ҳужайралар LE-ҳужайралар (LE-lupus erythematodes) деб аталади. Erytema — қизил, lupus — югурук деган маънони англатади. (1–2 расмларга қаралсин).

Лаборатория амалиётида қизил югурук LE-ҳужайраларини аниқлашнинг бир қанча усуллари мавжуд.

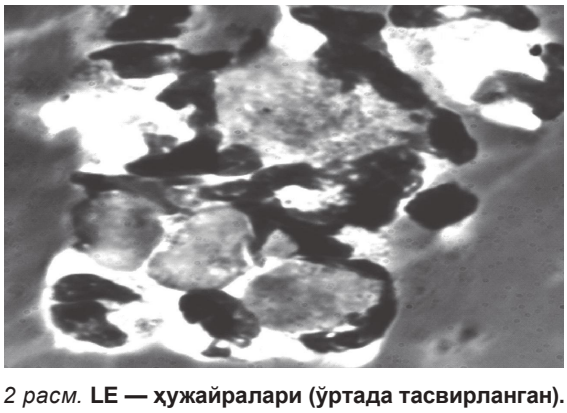
Цинкхам ва Қонли усули. Новоселова томонидан модификация қилинган. Услуб юмалоқ шишадан тайёрланган мунчоқлар билан қонни қаттиқ чайқатиб аралаштиришга асосланган. Мақсад, иложи борича қоннинг таркибида юзага келган гомоген таначаларни лейкоцитлар томонидан фагоцитоз қилинишини фаоллаштириш. Натижада бўялган препаратларда LE-ҳужайраларини аниқлаш тезлашади.

Керакли идишлар, реактивлар ва аппаратуралар. 1) 10 мл шприц; 2) эни 18–20 мм ли пробирка ва унинг учун резина тиқин; 3) 3–4 мм катталикдаги 6–8 та юмалоқ мунчоқсимон шишачалар (рус, бусинки); 4) Пипеткалар; 5) Центрифуга пробиркалари; 6) Дақиқасига 1000 марта айлантирадиган центрифуга; 7) Буюм ва ёпқич ойналар; 8) Суртмалар ва пробиркалар учун алоҳида штативлар; 9) Оксалат натрий; 10) 96° этил спирти; 11) Романовский-Гимза бўёғи; 12) Микроскоп.

Услубни бажариш техникаси. Беморнинг вена томиридан эрталаб оч қорингa 8–10 мл қон олинади ва натрий оксалат солинган пробиркага қуйилади. Қонни олиш ва қуйиш вақтида кўпик ва гемолиз бўлишига йўл қўймаслик лозим. Пробирканинг оғзи резина тиқин билан маҳкам беркитилади, сўнгра пробиркани у ёқ, бу ёққа ағдариб пробирка ичидаги натрий оксалат эритмаси билан қон яхшилаб аралаштирилади ва 1–1,5 соатга хона ҳароратида тинч сақланади. Кейин пробирка ичига 3–4 мм катталикдаги 6–8 та мунчоқсимон шишачалар солинади. Сўнгра резина тиқин билан пробирка оғзи маҳкам беркитилади. Ўнг қўлнинг бош бармоғи билан резина тиқин маҳкам босилган ҳолда пробирка худди маятниксимон ҳолатда 30 дақиқа давомида чайқатилади. Сўнг зардоб ҳосил бўлгунча хонада қолдирилади. Кейин зардоб тоза пипеткада сўриб олинади ва центрифуга пробиркасига солиниб, 5 дақиқа давомида центрифугада айлантирилади. Ҳосил бўлган чўкмадан бир нечта (4–6 та) суртмалар тайёрланади, улар спиртда фиксация қилиниб,



1 расм. **LE — ҳужайраси (ўртада ўнгда тасвирланган). Романовский — Гимза бўёғи. Кат. 100×10**



2 расм. **LE — ҳужайралари (ўртада тасвирланган). Романовский — Гимза бўёғи. Кат. 100×10**

сўнгра Романовский-Гимза усулида 15–20 дақиқа давомида бўялади. Препарат сувда ювилиб ташланади ва қуригандан сўнг иммерсион тизимда кўздан кечирилади.

Химмер-Харчейс усули. Тоза, қуруқ оддий пробиркага беморнинг билак венасидан 8–10 мл қон олинади. Одатда, қон эрталаб бемор овқатланмасдан олдин оч қорнига олиниши керак. Олинган қон 5–10 дақиқа давомида 1000 маротаба айланадиган тезликда центрифугаланади.

Ажралиб чиққан оч-сариқ рангдаги зардоб бошқа идишга қуйилади, пробирка остидаги тўқ қизил рангдаги қуюқ эритроцитар масса эса майда металл тўрдан чинни (форфор) болғача билан эзиб ўтказилади. Ушбу муолажа тўғридан-тўғри чинни косача устида амалга оширилади. Металл тўрдан эзиб ўтказилган қон массаси қайтадан эни 8–10 мм ли агглютинацион 2 та пробиркаларга қуйилади ва 5–10 дақиқа центрифугада айлантирилади. Сўнгра пробиркалар устида пайдо бўлган қон зардоби резина нокчали пипетка билан сўриб олиб ташланади.

Шу жойда таъкидлаш жоизки, пробиркалардаги қон зардоби билан эритроцитар масса оралиғида юпқа лейкоцитар қоплам (плёнка) вужудга келади. Ушбу лекоцитар қоплам пиптекада жуда эҳтиётлик билан сўриб олинади ва улардан 4–6 та суртма тайёрланади. Препаратлар Романовский-Гимза услубида 15–20 дақиқа давомида бўялади, сўнгра иммерсион тизимда кўздан кечирилади.

Суртмалар худди лейкоформула учун тайёрланадиган қон препаратлари каби тайёрланади. Одатда суртмалар Романовский услубида бўялганда лаборатория хоналарида ҳарорат эътиборга олиниши керак. Хоналар ҳарорати 18–24°С атрофида бўлса суртмалар 20–30 дақиқагача бўялади.

LE-ҳужайраларининг топилиш кўрсаткичи юқори фоизларда бўлиш учун мутахассис препаратларни тайёрлаш чоғида қуйидагиларга амал қилиш керак: қон топшириш эрталаб оч қорнига амалга оширилади; 8–10 мл ҳажмда олинган қонни узоғи билан ярим соат ичида лабораторияга етказиш лозим; Шу давр мобайнида бемордан олинган қон тоза қилиб ювилган стерил оғзи ёпиқ ҳолатдаги пробиркада сақланиши керак; хона ҳароратини инобатга олиш ҳам мақсадга мувофиқдир.

Препаратлар микроскопияси: Бўялган препаратлар бир четлама, аввал юпқа жойидан, кейинчалик қалин жойлари кўздан кечирилади. Агарда, препарат тўғри тайёрланган бўлса, унда лейкоцитлар сони жуда юқори бўлиши лозим. Дастлаб микроскопнинг х40 катталигидаги объективи билан лейкоцитларнинг тўп-тўп бўлиб жойлашган қисми аниқлаб олинади, кейин ×90 (ёки ×100) объектив билан иммерсион тизимда кўздан кечирилади.

Мутахассис синчиклаб оқиш-қизил ёки қизил-бинафша рангдаги юмалоқ шаклдаги гомоген элементларни қидириш лозим. Улар доим лейкоцитлар орасида якка-якка бўлиб жойлашади.

Гомоген элементлар алоҳида жойлашиши ҳам мумкин, лекин уларни битта-иккита ёки уч-тўртта лейкоцитлар фагоцитоз қилмоқчи бўлиб ўраб олган шаклларига кўзингиз тушади. Ушбу феномен LE-ҳужайралар дейилади. Бир пайтда гомоген элементни тўрт томондан лейкоцитлар қамраб олган бўлса ўхшатиш сифатида «розеткасимон» LE-ҳужайралар деб аташ одат бўлган (рангли расмларга қаралсин).

Юқорида таъкидлаганимиздек, бир хил тусдаги гомоген элементлар кўрув майдони бўйлаб алоҳида жойлашган бўлса, демак уларни ҳали лейкоцитлар қамраб олмаган этап деб ҳисоблаш керак. Лекин бундай элементларни Тарта ҳужайраларидан (Тарта — шу касаллик билан оғриган беморнинг исми) фарқлай билиш зарур. Дарҳақиқат, Тарта ҳужайралари ҳам полиморфядер лейкоцитлар ядросининг бўлакчаси бўлиб, улар таркибида хроматин ипчалар ва ядро структураси сақланиб қолади. Улар LE-ҳужайралар каби гомоген массали бир хил тусга ўтмайди.

LE-феномен кучли бўлганда ва препаратлар сифатли тайёрланса, суртмаларнинг ҳар кўрув майдонида 1–2 та қизил югурук ҳужайраларини топиш мумкин. Аммо элементлар онда-сонда учраб қоладиган ва эркин ётган овал шаклдаги аморф элементларга қараб мусбат натижа бериш ярамайди. Фақатгина суртмаларда жуда кўп кўрув майдонини шошилмасдан кўздан кечирибгина хулоса бериш мумкин.

Баъзан бўялган препаратларни микроскопда кузатганимизда, аввалambор LE-ҳужайралар топилмайди, аксинча лейкоцитларнинг ичида фагоцитоз қилинган кокклар, таёқчалар ҳатто спорали микроорганизмларга кўзимиз тушади. Бу ҳолатни шундай таърифлашимиз мумкин. Биринчидан, қон тоза стерилланган пробиркаларга олинмаган ёки лаборатория идишлари стерилланмаган бўлиши мумкин; иккинчидан муолажа хонасида ёки палатада олинган қон бир неча соат, баъзан бир неча кун давомида очиқ ҳолда қолиб кетган бўлиши мумкин. Дарҳақиқат, бемордан қон олингандан сўнг 80–90 дақиқа «in vitro» шароитида фагоцитоз давом этади. Шунинг учун лаборатория таҳлил натижалари сифатли ва ишонарли бўлишини таъминлаш мақсадида, яъни LE-ҳужайраларини тўғри ва самарали аниқлаш учун текширилиши керак бўлган қон шу заҳоти лабораторияга етказилиши ҳамда таҳлил ишларини бошлаш керак. Акс ҳолда кутилган натижа олинмайди.

LE-ҳужайраларини аниқлаш амалиётида энг мақбул ва ҳаммабоп информатив услуб ҳисобланади. Ўткир системали қизил югурукда LE-

ҳужайраларининг топилиши 40–95 % гача етади. Яна айтиб ўтиш керакки, суяк кўмигининг пунктатида, оқсилли суюқликлар (эксудат, зарарланган буйраклардан ажратилган оқсил) таркибида ҳам бўлиши мумкин.

Насонова В.А. нинг тадқиқотларида касаллик системали қизил югурукнинг оғир фаол формасига чалинган беморларнинг 88 % ида, ўртача оғир хили билан касалланганларнинг 65 % ида ва енгил кўринишдаги беморларнинг 15–20 % ида LE-ҳужайралар аниқланган. Hills F. нинг фикрича, LE-ҳужайраларнинг лаборатория изланишларида топилиши қизил югурук ташхисини тасдиқлайди, лекин уларнинг аниқланмаслиги клиник диагнозни инкор қилмайди.

Ревматологик касалликларда LE-ҳужайраларнинг аниқланиш даражаси 0,8–1,0 % дан ошмайди. Қизил югурукнинг тери формаларида ҳам LE-ҳужайралар кам топилади. Масалан, Киселева М.Л. LE-ҳужайраларни диссерминирлашган хилида — 25 %, дискоид хилида — 6 %, системали хилида эса 73,2 % беморларда топишга муваффақ бўлган.

LE-ҳужайралар камдан-кам ҳолларда плазмацитомада, жигарнинг оғир зарарланишида, ўткир лейкозда, ўткир ревматизмда, эритродермияда, миллиар силда, перницноз ва гемолитик анемияда, тугунли периартрит ҳамда тромбоцитопеник пурпурада ҳам топилиши мумкин.

АДАБИЁТЛАР

1. Клиническая дерматовенерология. Под ред. Скрипкина Ю.К., Бутова Ю.С. — М.: «ГЭОТАР». 2009. 720 с.
2. Неменова Ю.М. Методы лабораторных клинических исследований. — М.: «Медицина». 1972. 420 с.
3. Ошибки в лабораторной диагностике. Под редакцией Громашевской Л.Л. — Киев: «Здоровье». 1990. 262 с.

УДК: 616.993.162-085.26

РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДА ТЕРАПИИ КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА

З.М. АБИДОВА, Т.А. НАБИЕВ, О.В. ИЗВЕКОВА, А.А. РОЗИКОВ, Х.Т. ИСРАИЛОВ, С.С. САЛИХОДЖАЕВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

ХУЛОСА

ТЕРИ ЛЕЙШМАНИОЗИНИ КОМПЛЕКС ДАВО УСУЛИНИ ҚЎЛЛАШ НАТИЖАЛАРИ

З.М. Абидова, Т.А. Набиев, О.В. Извекова, А.А. Розиков, Х.Т. Исраилов, С.С. Салиходжаева

Мақолада терилейшманиози (Боровский касаллиги) нинг Ўзбекистон Республикасининг эндемик ҳудудларида комплекс давоусулиниқўллашнатижаларикелтирилган.

Калит сўзлар: лейшманиоз, Боровский касаллиги, давоусули, гозалидон.

sUmmary

the res Ults of the implementation of the comple X metho D of treatment of c Utaneo Us leishmaniasis

Z.M. Abidova, T.A. Nabiev, O.V. Izvekova, A.A. Rozikov, X.T. Israilov, S.S. Salikhodjaeva

This article provides information about the results of the implementation of the complex method of therapy of cutaneous leishmaniasis (disease Borovskogo) in endemic areas of the Republic of Uzbekistan.

Keywords: leishmaniasis, Borovskiy'sdisease, method of therapy, gozalidon.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДА ТЕРАПИИ КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА

З.М. Абидова, Т.А. Набиев, О.В. Извекова, А.А. Розиков, Х.Т. Исраилов, С.С. Салиходжаева

В статье приведены данные о результатах внедрения комплексного метода терапии кожного лейшманиоза (болезни Боровского) в эндемических районах Узбекистана.

Ключевые слова: лейшманиоз, болезнь Боровского, метод терапии, гозалидон.

Кожный лейшманиоз, или болезнь Боровского (*син.:* кожный лейшманиоз Старого Света — болезнь Боровского; кожный лейшманиоз Нового Света — американский кожный лейшманиоз; висцеральный лейшманиоз — кала-азар) — трансмиссивное, протозойное заболевание с эндемическим распространением в странах с жарким, тропическим и субтропическим климатом [1, 2, 3].

В настоящее время лейшманиозы распространены в 80 странах субтропического и тропического поясов. По данным ВОЗ, по распространенности они занимают одно из первых мест среди заболеваний паразитарной этиологии. В Узбекистане КЛ является одной из распространенных природно-очаговых болезней, имеющих большой удельный вес в краевой патологии республики. В эндемических зонах Узбекистана (Бухара, Кашкадарья, Джизак, Сурхандарья, Каракалпакстан) также отмечается довольно высокое распространение зоонозного кожного лейшманиоза, где ежегодно регистрируются десятки новых случаев данного заболевания [5, 6]. В различных географических зонах разные серотипы лейшманий вызывают поражение кожи, слизистых оболочек и внутренних органов. В очагах этой болезни нередко возникают крупные вспышки с поражением 60–90 % неиммунизированных людей. При этом значительная часть заболевших (до 30 %) теряет трудоспособность, иногда на длительный срок, что приносит государству большой экономический ущерб [7]. Существующие методы борьбы с кожным лейшманиозом, направленные на истребление резервуаров возбудителя и переносчиков, трудоемки, требуют значительных материальных затрат и не всегда дают желаемый эффект. Рост заболеваемости, увеличение частоты осложнений, отсутствие современной диагностики делают эту проблему актуальной, многие вопросы, касающиеся патогенетических аспектов, диагностики, лечения и профилактики КЛ остаются нерешенными [5, 6, 8]. В частности, отсутствуют высокоэффективные методы не только амбулаторного, но и стационарного лечения [9]. Как свидетельствуют материалы Всемирной организации здравоохранения, из-за относительной токсичности и необходимости длительного назначения ни один из применяющихся для лечения КЛ препаратов не удовлетворяет практическое здравоохранение [10]. Применяемые в настоящее время специфические препараты для лечения кожного лейшманиоза в Узбекистане не зарегистрированы. Поэтому изучение различных вопросов, связанных с кожным лейшманиозом, с последующей разработкой научно обоснованных эффективных методов терапии и внедрение их в практическое здравоохранение имеет общегосударственное значение.

Leishmania (тельца Боровского) относятся к простейшим — Protozoa. Возбудители заболевания попадают в организм человека при укусах его переносчиками — кровососущими москитами флеботомусами (только самками) Phlebotomus papatasii, sergenti. В мире известно более 600 видов москитов, однако полагают, что 70 видов из них могут участвовать в передаче лейшманий. Москиты встречаются во всех частях света в зоне тропиков и субтропиков. В западном полушарии они обитают во влажных тропических лесах, в восточном — в пустынной и полупустынной зонах. Передача от одного хозяина к другому осуществляется с помощью кровососущих москитов, где в желудочно-кишечном тракте москита лейшмании находятся в промастиготной (жгутиковой) стадии, откуда, попадая в организм человека, переходят в амастиготную (безжгутиковую) стадию. Тельца Боровского, будучи внутриклеточными паразитами, часто располагаются в протоплазме макрофагов (гистиоцитов), в которых хорошо окрашиваются по методу Рамоновского–Гимзе [2, 3, 4].

Классификация КЛ (по Фицпатрику Т., 1999 г.):

• ***кожный лейшманиоз Старого Света:***

— антропонозный кожный лейшманиоз (городской, сухой, поздно изъязвляющийся), разновидность — туберкулоидный кожный лейшманиоз;

— зоонозный кожный лейшманиоз (сельский, влажный, остронекротизирующийся);

• ***лейшманиоз Нового Света:***

— кожный лейшманиоз Нового Света;

— кожно-слизистый лейшманиоз;

— диффузный кожный лейшманиоз;

• ***висцеральный лейшманиоз.***

Клиническая форма заболевания определяется видом возбудителя.

Возбудителями КЛ *Нового Света* являются Leishmaniamexicana (язва Чиклеро), Leishmaniaamazonensis (амазонский лейшманиоз), Leishmaniavenezuelensis, Leishmanialainsoni, Leishmaniaperuviana (Ута), Leishmaniacolombiensis, Leishmaniaguyanensis (лесная фрамбезия); *кожно-слизистого лейшманиоза* — виды лейшманий, относящиеся к подроду Viannia: Leishmaniabrasiliensis (эспундия), Leishmaniapanamensis, Leishmaniaguyanensis; *диффузного кожного лейшманиоза* — Leishmaniapifanoi (Венесуэла), Leishmaniaamazonensis (Бразилия, остров Гаити), Leishmaniamexicana (остров Гаити), Leishmaniaaethiopica (Африка); *висцерального лейшманиоза* — Leishmaniadonovani, Leishmaniainfantum, Leishmaniachagasi.

Дифференциальная диагностика. Укусы насекомых, импетиго, фурункул, карбункул, эктима, сибирская язва, контагиозный пустулезный дерматит, ложная коровья оспа, туляремия, гранулема купальщиков, туберкулез кожи, третичный сифилис (гумма), фрамбезия, споротрихоз, се-

вероамериканский бластомикоз, лепра, миаз, контагиозный моллюск, бородавки, телеангиэктатическая гранулема, флегмона, рожа, язва Бурули, гранулематоз Вегенера, кератоакантома, туберкулезная волчанка, дискоидная красная волчанка базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи, метастазы в кожу, лимфомы, лейкоз [1, 3].

Лечение. В настоящее время в общей терапии КЛ используются препараты сурьмы (сурьмянокислый меглумин, стибоглюконат натрия), ряд антибактериальных препаратов (мономицин, метациклин, доксициклин, рифампицин и др.), ароматические ретиноиды (роаккутан, тигазон), кетоконазол, делагил и др. В упорных случаях клинического течения применяется амфотерицин В или пентамидин в сочетании с препаратами интерферона [9, 11, 12]. В иммунотерапии заболевания используется введение БЦЖ в смеси с убитыми промастиготами, вакцинация рекомбинантной БЦЖ, экспрессирующей поверхностный антиген лейшманий [8]. В местной терапии применяют крио-, лазерную, ультразвуковую терапию, хирургическое иссечение, электрокоагуляцию, смазывание очагов смесью паромомицина и метилбензетония хлорида, примочки с дезинфицирующими растворами, анилиновые красители, антисептические мази, содержащие кортикостероиды, а также препараты, ускоряющие эпителизацию и рубцевание язв.

На сегодняшний день медикаментозная профилактика лейшманиоза не разработана [10, 13, 14]. Одной из важных проблем в дерматологии является поиск эффективных, малотоксичных средств и методов терапии КЛ, так как препараты пятивалентной сурьмы (стибоглюконат натрия (стибофен, стибенил), меглюмина антимонат (глюкантим, пентоксам)) имеют ряд побочных действий (кардио-, гепато-, нефротоксичность и др.).

Профилактика предусматривает проведение комплекса дератизационных работ и затравку мест выплода москитов в местах природной очаговости. Большое значение имеют своевременное выявление и лечение больных, применение индивидуальных средств защиты от москитов [5, 6].

В последние годы участились случаи атипичных и осложненных форм кожного лейшманиоза, трудно подающихся существующим методам лечения. Поэтому разработка и внедрение новых эффективных методов терапии будет способствовать предупреждению возникновения осложненных его форм и улучшит качество жизни пациентов.

На базе РСНПМЦ ДиВ за оставить 2012–2014 гг. разработан комплексный, патогенетический метод терапии кожного лейшманиоза (Уведомление Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан от 22.08. 2014 г. № IAP 201 40344).

Цель работы. Внедрение комплексного патогенетического метода лечения кожного лейшманиоза в специализированные кожно-венерологические учреждения некоторых эндемических регионов Узбекистана (Бухарская, Джизакская, Кашкадарьинская области).

Материал и методы исследования. Проведено лечение разработанным патогенетическим методом 55 больным кожным лейшманиозом в возрасте от 2 до 65 лет (в Шахрисабзском городском КВД и КВД Кашкадарьинской области — 25 больных, Джизакском ОКВД — 20 больных и Бухарском ОКВД — 10 больных). Из них 24 — дети до 14 лет, 30 (54,5 %) — лица женского пола и 25 (45,5 %) — мужского. Количество язв варьировало от 1–3 до 5 и более очагов. У детей язвы локализовались на открытых участках тела, в основном на коже лица, в области носа, щек, у взрослых — на коже нижних и верхних конечностей. У 9 (16,4 %) больных по ходу лимфатических сосудов наблюдался симптом четок. У одного больного установлена осложненная форма — металейшманиоз (туберкулоидная форма лейшманиоза). В Джизакской области и в г. Шахрисабзе Кашкадарьинской области диагностирована антропонозная форма заболевания с длительностью от 3–4 до 9 месяцев. В Бухарской области установлена зоонозная форма с давностью заболевания от 2–3 недель до 4–5 месяцев. Бугорковая стадия кожного лейшманиоза отмечалась у 49 % и язвенная стадия у 51 % больных. При микробиологическом исследовании у 49 (89,1 %) больных в очагах поражения найдены тельца Боровского.

Наблюдения показали, что с антропонозной формой КЛ (45 больных) у 23 отмечена бугорковая стадия заболевания, у 22 — бугорково-язвенная. Характерным явилось то, что всего у 10 из 45 больных с антропонозной формой отмечался специфический лимфангоит или лимфаденит. У всех больных с сельским типом КЛ был представлен язвенными и осложненными формами. Бугорки от машевого зерна до вишневой косточки имели ярко-красную окраску, кожа вокруг была окружена воспалительным валиком умеренно плотной консистенции. Лейшманиозные язвы имели типичную картину размером от 0,3×0,5 см до 1,5×2,0 см в диаметре и в 100 % случаев осложнялись вторичной пиококковой инфекцией. Изъязвленные лейшманиомы без осложнений отмечались у 20 (36,5 %) больных, с бугорками обсеменения, лимфангоитами и лимфаденитами — у 8 (14,5 %) больных, у остальных 27 (49 %) пациентов отмечалась бугорковая стадия лейшманиоза. Количество очагов варьировало от одного до трех, что характерно для антропонозного лейшманиоза. В одном случае установлена осложненная форма КЛ — металейшманиоз (больной страдает лейшманиозом в течение 12 лет) с проявлениями новых бугорковых элементов вокруг старого рубца.

Комплексный метод терапии включал непрямое лимфатропное введение канамицина сульфата 1,0×1 раз в сутки, № 5–7 в сочетании с лидазой в дозе 32 ЕД и гозалидоном 0,1 по 2 табл. 3 раза в день 3-дневными циклами и с 3-дневным перерывом (курс терапии составлял 21 день). Для наружной терапии использован гель гиалуроната цинка (куриозин), обладающий противовоспалительным, противоотечным и ранозаживляющим эффектом.

Результаты исследования. Больные были распределены на 2 группы в зависимости от метода получаемой терапии. Группы были репрезентативные по возрасту, клиническим формам, длительности заболевания, что позволило получить объективные и достоверные результаты. Контрольную группу составили больные, получавшие ранее лечение в трех областных КВД.

1-я группа (35 больных, группа сравнения, или контрольная) получала антибиотики (цефтриаксон, доксациклин) в виде внутримышечных инъекций или внутрь в соответствующих дозировках в течение 7–10 дней, наружно использовались дезинфицирующие и противовоспалительные мази (дерматоловая, ихтиоловая и др.).

Во 2-й группе (55 больных) на фоне базисной терапии был использован новый комплексный патогенетический метод терапии.

Критериями эффективности явились сроки уменьшения инфильтрата, очищения лейшманиом от некротических и гнойных масс, элиминации возбудителя из очагов поражения и полное разрешение лимфаденита.

Установлено, что сроки очищения и заживления лейшманиозных бугорков и язв зависят от клинической формы и давности заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительные результаты проведенной терапии у больных КЛ

Клинические формы лейшманиоза	Традиционная терапия		Лимфатропная терапия с гозалидоном	
	кол-во больных, *n*=35	сроки начала разрешения лейшманиом, в днях	кол-во больных, *n*=55	сроки начала разрешения лейшманиом, в днях
Бугорковые лейшманиомы	14	20,3±1,15	27	15,1±0,12*
Изъязвленные лейшманиомы без осложнений	13	25,8±1,21	20	18,6±0,10*
Лейшманиомы с лимфангоитами и бугорками обсеменения	8	28,2±2,18	8	19,4±0,25*

** Достоверность по сравнению с данными группы контроля (P<0,05).*

Как видно из таблицы, лечение способствовало регрессу всех элементов с образованием поверхностной легкой рубцовой атрофии кожи, причем лучший эффект был достигнут у больных, получавших антибиотик «Канамицин» и энзимный препарат «Лидаза» методом непрямой лимфатропной терапии в сочетании с гозалидоном. Так, если у больных с осложненными формами (изъязвленная и бугорки обсеменения с лимфангоитами) кожного лейшманиоза в контрольной группе заживление происходило на 25,8±1,21 и 28,2±2,18 дни с момента лечения, то у больных, получавших комплексную терапию, на 18,6±0,10 и 19,4±0,25 дни (P<0,05). То есть сроки заживления и регресса патологических элементов во 2-й группе больных сократились на 7,2 и 8,8 дней соответственно.

Также проанализирована эффективность комплексной терапии в зависимости от давности заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Зависимость срока рассасывания воспалительного процесса от давности заболевания

Давность заболевания, в месяцах	Традиционная терапия		Лимфатропная терапия с гозалидоном	
	кол-во больных, *n*=35	сроки рассасывания воспалительного процесса, в днях	кол-во больных, *n*=55	сроки рассасывания воспалительного процесса, в днях
До 3 месяцев	10	18,5 ± 0,14	18	12,1 ± 0,12*
От 4 до 6 месяцев	16	20,3 ± 0,20	25	13,6 ± 0,10*
От 7 месяцев до года и более	9	25,8 ± 0,18	12	18,2 ± 0,15*

** Достоверность по сравнению с данными группы контроля (P<0,05).*

Из таблицы видно, что сроки рассасывания воспалительного процесса (очищение язв от некротических и гнойных наслоений) во многом зависят от давности патологического процесса, начатое лечение в срок заболевания до 6 месяцев значительно укорачивает период выздоровления.

При контрольном анализе в динамике лечения у 91,4 % больных с язвенных элементов тельца Боровского найдены не были, тогда как у больных контрольной группы этот показатель составил 76,7 %.

Внедрение комплексного метода терапии и клинические наблюдения за больными продолжаются.

Таким образом, проведенные исследования показали наиболее частую регистрацию сельского типа (зоонозный) кожного лейшманиоза в Бухарской области, а в г. Шахрисабзе Кашкадарьинской области и в Джизакской области преобладание городского типа заболевания, что необходимо учитывать при проведении эпидемиологических мероприятий в данных регионах. Одним из характерных особенностей современного течения кожного лейшманиоза является в большинстве случаев отсутствие специфического лимфаденита, чаще при городском типе заболевания. Внедрение нового комплексного патогенетического метода лечения кожного лейшманиоза, особенно при его осложненных формах, способствует повышению терапевтической эффективности путем ускорения сроков заживления язвенных элементов и рассасывания воспалительных инфильтратов, а также более ранней элиминации возбудителя из очагов поражения. Это позволяет проводить данный метод лечения в амбулаторных условиях, что в свою очередь показывает его клиническую и экономическую эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капкаев Р.А., Скрипкин Ю.К., Борисенко К.К. и др. Справочник дерматовенеролога. — Т.: «Ибн Сина». 1992. С. 179–182.
2. Скрипкин Ю.К., Бутова Ю.С. Клиническая дерматовенерология. — М.: «ГЭОТАР-Медиа». Т. 1. 2009. С. 350–372.
3. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология. Атлас-справочник. McGraw-Hill. Практика. 1999. С. 870–877.
4. Данилов С.И., Нечаев В.В. Актуальные кожные инфекционные болезни тропиков. — С-Пб: ГМА им. Мечникова. 2001. С. 34–53.
5. Шарипов М.К., Раззаков Ш.А., Краснонос Л.Н. и др. Зоонозный кожный лейшманиоз в Узбекистане и его профилактика // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1987. № 1. С. 39–45.
6. Краснонос Л.Н., Улематов А.И., Абдуллаев И.В. и др. Зоонозный кожный лейшманиоз и перспективы его профилактики в Узбекской ССР // Медицинский журнал Узбекистана. 1978. № 10. С. 12–15.
7. Shahbasi F., Shababi S., Kasemi B. Evalution of PCR assay in diagnosis and identification of cutaneous leishmaniasis: a comparison with the parasitological methods // Parasitol. Res. 2008. Vol. 103. P. 1159–1162.
8. Арустамян Т.А. О стойкости и продолжительности иммунитета при кожном лейшманиозе // Вестник дерматологии. 1965. № 5. С. 66–68.
9. Ваисов А.Ш. Применение коллаген-мономицинового комплекса в терапии остронекротизирующего кожного лейшманиоза. Автореф. дисс. к.м.н. — Ташкент. 1977. 16 с.
10. Ваисов А.Ш. Применение лазеротерапии в комплексной терапии зоонозного кожного лейшманиза // Новости дерматологии и венерологии. 2009. № 2. С. 13–14.
11. Аковбян А.А., Мухаммедов С.М. Лечение кожного лейшманиоза остронекротизирующегося типа мономицином // Вестник дерматологии. 1968. № 1. С. 74–76.
12. Аляви С.Ф. Клинико-экспериментальное обоснование применения мази «Лешмицин» при зоонозном кожном лейшманиозе. Автореф. дисс. к.м.н. — Ташкент. 2000. 24 с.
13. Koff A.B., Rosen T. Treatment of cutaqneousLeishmaniasis // J. Amer. Acad. Dermatol. 1994. Vol. 31. P. 693–708.
14. Van der Snoek E., Robinson D., van Hellemond J. A review of photodynamic therapy in cutaneous leishmaniasis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2008. Vol. 14. P. 87–89.

УДК: 616.517-085.26

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРБИСОЛА В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

С.Ф. АЛЯВИ

ООО «ГОСПИТАЛЬ DOCTOR D»

ХУЛОСА

ПСОРИАЗНИ ДАВОЛАШДА ЭРБИСОЛНИНГ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

С.Ф. Аляви

Псориаз билан огриган беморларда «Эрбисол» дори воситасини қўллаш билан даволашнинг янги усули биринчи бор амалга оширилган. Мақолада псориаз билан оғриган беморларни комплекс даволашда «Эрбисо»нинг клиник самарадорлиги курсатилган.

Калит сўзлар: псориаз, терапия, эрбисол.

sUmmary

ESTIMATION OF EFFICIENCY «ERBISOL» IN THERAPY OF PSORIASIS

S.F. Alyavi

For the first time the new method of treatment of patients with psoriasis with medicine «Erbisol» is developed. Clinical effects erbisol in complex therapy of patients with psoriasis are submitted in article.

Keywords: psoriasis, therapy, erbisol.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРБИСОЛА В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

С.Ф. Аляви

Впервые разработан новый метод лечения больных псориазом с использованием препарата «Эрбисол». В статье представлена его клиническая эффективность в комплексной терапии больных псориазом.

Ключевые слова: псориаз, терапия, эрбисол.

Псориазу принадлежит одно из ведущих мест в структуре дерматологической патологии, его популяционная частота по данным разных авторов составляет от 0,5 до 2,5 %, в высокоразвитых странах — до 3 % [9, 18]. Вопросы этиологии и патогенеза окончательно не выяснены и продолжают дискутироваться. Мультифакториальная природа псориаза с участием генетических и средовых факторов, аутоиммунный и системный характер развития с вовлечением патохимических механизмов в различных органах и системах определяют клиническое разнообразие течения заболевания.

К настоящему времени в литературе накопились данные, свидетельствующие о серьезных сдвигах в иммунном статусе больных псориазом со стороны как иммунорегуляторных, так и иммуноэффекторных звеньев, позволяющих рассматривать эту проблему с точки зрения иммунопатологии [6, 16].

Современные данные указывают на то, что псориаз является прежде всего иммунозависимым заболеванием. Одним из ключевых патогенетических звеньев при этом является поляризация цитокинового профиля с преобладанием провоспалительных цитокинов, продуцируемых клетками типа Th-1 [8, 11, 12].

При распространенных формах псориаза основными средствами терапии остаются препараты системного действия (небиологические), к которым относятся ретиноиды, метотрексат, циклоспорин. Они продемонстрировали свою эффективность даже при тяжелых формах заболевания [10, 13].

Кроме того, в ряде работ сообщается о высоком уровне неудовлетворенности пациентов традиционными схемами системного лечения и развитии различных осложнений со стороны внутренних органов [7, 15, 17].

Препараты, обладающие иммунокорригирущим действием, находят широкое применение в терапии псориаза [1, 2, 3, 4, 5, 14].

Данная работа посвящена оценке терапевтической эффективности лекарственного препарата «Эрбисол» при лечении больных псориазом. Эрбисол относится к иммуномодулирующим препаратам, фармакологическая активность которого определяется содержанием в нем низкомолекулярных биологически активных пептидов (а также гликопептидов, нуклеотидов и аминокислот), активизирующих природные, эволюционно сформированные контролирующие системы организма, ответственные за поиск и устранение патологических изменений. Эрбисол активизи-

рует иммунную систему, ускоряет восстановление поврежденных и уничтожение аномальных клеток и тканей. Основной иммуномодулирующий эффект препарата проявляется на уровне макрофагального звена, ответственного за репарацию поврежденных клеток и восстановление функциональной активности органов и тканей, а также на уровне N- и Т-киллеров, ответственных за уничтожение поврежденных клеток, не способных к регенерации, или аномальных клеток (мутантных, злокачественных, клеток-вирусоносителей) и тканей. В то же время эрбисол обладает иммунокорректирующим действием и при нарушениях иммунологического состояния способствует его нормализации, активируя Т-лимфоциты, Th1-хелперы и Т-киллеры и ингибируя активность Th2-хелперов и В-лимфоцитов, что важно для восстановления баланса между клеточным и гуморальным иммунитетом и для остановки аутоиммунных и аллергических процессов. В зависимости от иммунного статуса организма препарат корректирует активность и некоторых других факторов гуморального и клеточного иммунитета: индуцирует синтез α-, β- и γ-интерферонов, фактора некроза опухолей.

Впервые в терапии псориаза препарат был применен нами в клинике РСНПМЦ ДиВ МЗ РУз, ООО «Госпиталь DOCTOR D».

Под нашим наблюдением находились 78 больных с различными формами псориаза (31 женщина, 47 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет. Длительность заболевания составляла от 2 месяцев до 50 лет. У 46 больных была диагностирована вульгарная форма псориаза, у 7 — экссудативная, у 16 — артропатическая, у 9 — псориатическая эритродермия. При поступлении в стационар у всех больных выявлена прогрессирующая стадия псориаза. Ранее больные получали разнообразное лечение (ПУВА- и УФО-терапию, метотрексат, диклофенак, десенсибилирузующие препараты, витамины), что свидетельствовало о тяжести течения патологического процесса.

Первую группу составили 37 больных, получавших традиционную терапию, включающую введение тиосульфата натрия (30 %, 10,0, в/в, № 10), глюконата кальция (10 %, 5–10 мл, в/в, № 10), антигистаминные препараты (димедрол, супрастин, цетиризин), дезинтоксикацию (0,9 % изотонический раствор NaCl, 200–400 мл), эссенциале (по 5 мл в/в и/или по 1 капсуле 3 р/сут.), витаминотерапию, ретинол пальмитат (400 тыс. сут.) ПУВА-терапию. Наружно применялись гормональные и салициловая мази в соответствующих концентрациях.

Вторая группа (41 пациент), получила комплексное лечение: традиционную терапию + эрбисол по 2 мл в/в, № 20).

При оценке терапевтической эффективности учитывали динамику следующих клинических симптомов: уменьшение и исчезновение зуда; отсутствие свежих высыпаний; наличие гиперкератоза и экссудации; сроки появления псевдоатрофического «ободка» Воронова. У всех пациентов до и после лечения оценивали тяжесть заболевания с использованием индекса PASI, снижение которого на 75–99 % трактовали как значительное улучшение, на 50–74 % — как улучшение, на 25–49 % — как незначительное улучшение. Наряду с общеклиническим и рутинным биохимическим обследованием у всех пациентов изучали иммунный статус в динамике.

В результате проведенной терапии в первой группе клиническая ремиссия достигнута в 9 (24,3 %), значительное клиническое улучшение — в 12 (32,4 %), клиническое улучшение — в 14 (37,9 %) и без изменений — в 2 (5,4 %) случаях. У больных с вульгарной формой псориаза клиническая ремиссия наблюдалась у 7 (31,8 %), значительное клиническое улучшение — у 8 (36,4 %), улучшение — у 7 (31,8 %) больных. Среди больных с экссудативной формой заболевания клиническая ремиссия отмечена у 1 (33,3 %), значительное клиническое улучшение — у 1 (33,3 %) и улучшение — у 1 (33,3 %) больного. При артропатической форме дерматоза клиническая ремиссия наблюдалась у 1 (12,5 %) пациента, значительное клиническое улучшение — у 2 (25 %), и улучшение — у 4 (50 %), без изменений — у 1 (12,5 %) больного. У больных с эритродермией клиническая ремиссия не была достигнута, значительное клиническое улучшение наблюдалось у 1 (25 %), клиническое улучшение — у 2 (50 %), без изменений — у 1 (25 %) больного.

В группе больных, получавших комплексную терапию с использованием эрбисола, клиническое выздоровление наступило у 19 (46,3 %), значительное клиническое улучшение — у 14 (34,2 %), клиническое улучшение — у 8 (19,5 %) больных. У больных с вульгарной формой псориаза клиническая ремиссия наблюдалась у 14 (58,3 %), значительное клиническое улучшение — у 6 (25 %), улучшение — у 4 (16,7 %) больных. С экссудативной формой клиническая ремиссия отмечена у 2 (50 %), значительное клиническое улучшение — у 1 (25 %) и улучшение у 1 (25 %) больного. При артропатической форме дерматоза клиническая ремиссия наблюдалась у 2 (25 %), значительное клиническое улучшение — у 4 (50 %) и улучшение — у 2 (25 %) пациентов. У больных с эритродермией клиническая ремиссия была зафиксирована у 1 (20 %), значительное клиническое улучшение — у 3 (60 %) и улучшение — у 1 (20 %) больного.

В первый день лечения в первой группе больных значение индекса PASI составило 30,8±1,12, по окончании терапии констатировано статистически значимое снижение на 67 % абсолютных значений индекса PASI до 10,16±0,62. Анализ индекса PASI по клиническим формам выявил

следующее: у больных с вульгарной формой псориаза данный индекс снизился на 75,2 % (до лечения — 27,7±3,6, по окончании — 6,87±1,41); при экссудативной форме уменьшился на 66,36 % (до лечения — 32,4±2,9, по окончаний — 10,9±2,3); при артропатической форме — на 50,1 % (с 26,1±2,3 в начале лечения до 13,02±2,1 в конце терапии); при псориатической эритродермии — на 46,2 % (до начала терапии — 43,3±3,7, при завершении — 23,29±1,9).

Было установлено, что во второй группе применение эрбисола в составе терапии эффективно уменьшило тяжесть псориатического процесса: индекс PASI снизился на 77,4 % (до лечения — 32,6±2,01, после лечения — 7,37±0,68). Так, у больных с вульгарной формой псориаза индекс PASI уменьшился на 84,6 % (с 28,7±0,57 в начале лечения до 4,42±0,74 в конце терапии). При экссудативной и артропатической формах дерматоза этот показатель снизился на 78,6 % и 62,5 % соответственно (до начала лечения — 33,8±1,73 и 25,8±1,04, в конце терапии — 7,23±1,22 и 9,67±1,71 соответственно), при псориатической эритродермии — на 66,5 % (до начала терапии — 45,51±3,24, по завершении — 15,24±2,6).

Оценка влияния эрбисола на клеточные и гуморальные факторы иммунитета при псориазе показала его иммунокорригирующее действие. Показатели иммунологического статуса в активную стадию процесса характеризовались дисбалансом субпопуляций Т-лимфоцитов с уменьшением хелперного звена. Комплексная терапия с применением эрбисола оказала выраженный клинико-иммунологический эффект, который проявлялся снижением аутоиммунных процессов: нормализацией уровня эффекторных клеток (CD8 цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных клеток-киллеров), иммунорегуляторного индекса, а также нормализацией экспрессии маркера апоптоза CD95.

Последующее наблюдение позволило отметить удлинение сроков ремиссии от 6 месяцев и более, а также сокращение числа рецидивов.

Данные клинического наблюдения и индекса PASI показали, что комплексная терапия с применением эрбисола способствует быстрому регрессированию кожно-патологического процесса. Препарат обладает иммунотропным действием и способствует коррекции иммунологических показателей, что лежит в основе его терапевтического эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Короткий Н.Г., Уджуху В.Ю., Абдуллаева А.Э., Шарова Н.М., Кубылинский А.А. Комплексная иммуномодулирующая терапия больных псориазом // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2001. № 1. С. 14–16.
2. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Николас Дж.Ф. и др. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 1. С. 35–47.
3. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Тузанкина И.А. Иммуномодулятор Полиоксидоний в терапии больных псориатической болезнью // Иммунология. 2003. № 1. С. 38–42.
4. Новиков А.И., Охлопков В.А., Правдина О.В. и др. Тимодепрессин при лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. Материалы научно-практической конференции, посвященной 85-летию кафедры дерматовенерологии Омской государственной медицинской академии. — Омск. 2006. С. 45–47.
5. Павлова О.В. Новые аспекты патогенетической терапии псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. 2005. № 6. С. 36–39.
6. Coimbra S., Figueiredo A., Castro E., Rocha-Pereira P., Santos-Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis // International Journal of Dermatology. Vol. 51. № 4. P. 389–398, 2012.
7. Christophers E., Griffiths C.E., Gaitanis G. et al. The unmet treatment need for moderate to severe psoriasis: results of a survey and chart review // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006. Vol. 20. P. 921–925.
8. Gaspari A.A. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol. 2006. Vol. 54. P. 67–80.
9. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis // Lancet. 2007. Vol. 370. P. 263–271.
10. Heydendael V.M., Spuls P.I., Opmeer B.C. et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis // N Engl J Med. 2003. Vol. 349(7). P. 658–665.
11. Krueger J.G. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents // J. Am. Acad. Dermatol. 2002. Vol. 46. P. 1–23.
12. Lebwohl M. Psoriasis // Lancet. 2003. Vol. 361. P. 1197–1204.
13. Lee C.S., Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis // Expert Opin Pharmacother. 2005. Vol. 6(10). P. 1725–1734.
14. Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G. Pathogenesis and therapy of psoriasis // Nature. 2007. Feb 22: 445(7130):866–73.
15. Menter A., Smith C., Barker J. Psoriasis // Oxford. Health Press. 2004. 104 p.

16. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis // N Engl J Med. 2009. Vol. 361: P. 496–509.
17. Nijsten T., Margolis D.J., Feldman S.R. et al. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey // J Am Acad Dermatol. 2005. Vol. 52 P. 434–444.
18. Parisi R., Griffiths CEM, Ashcroft DM: Systematic review of the incidence and prevalence of psoriasis // Br J Dermatol. 2011. Vol. 165: P. e5.

УДК: 616.45-008.64-006-072.1-089

БУЙРАК УСТИ БЕЗИ ЯХШИ СИФАТЛИ ЎСМАЛАРИДА ЛАПАРОСКОПИК АДРЕНАЛЭКТОМИЯНИ КОСМЕТИК АҲАМИЯТИ

У.Б. БЕРКИНОВ, Д.П. САХИБОЕВ

Тошкент тиббиёт академияси

РЕЗЮМЕ

КОСМЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ АДРЕНАЛЭКТОМИИ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ НАДПОЧЕЧНИКОВ

У.Б. Беркинов, Д.П. Сахибоев

В статье описано практическое косметическое значение лапароскопической адреналэктомии при доброкачественных опухолях надпочечников. В практической медицине достигается 7–8-кратное уменьшение хирургического разреза в сравнении с открытой адреналэктомией, что является прогрессивным достижением эстетической медицины.

Ключевые слова: доброкачественные опухоли надпочечников, лапароскопическая адреналэктомия, открытая адреналэктомия.

sUmmary

cosmetic val Ue of laparoscopic a Drenalectomy for benign a Drenal t Umors

U.B. Berkinov, D.P. Sahiboev

In this article, we sanctified practical cosmetic value of laparoscopic adrenalectomy for benign adrenal tumors. In practical medicine reached 7–8 fold decrease surgical incision in comparison to open adrenalectomy that is progressive achieving aesthetic medicine.

Keywords: benign tumors of the adrenal gland, laparoscopic adrenalectomy, open adrenalectomy.

ХУЛОСА

БУЙРАК УСТИ БЕЗИ ЯХШИ СИФАТЛИ ЎСМАЛАРИДА ЛАПАРОСКОПИК АДРЕНАЛЭКТОМИЯНИ КОСМЕТИК АҲАМИЯТИ

У.Б. Беркинов, Д.П. Сахибоев

Ушбу мақолада буйрак усти бези хавфсиз ўсмаларида лапароскопик адреналэктомия амалиётининг яққол косметик аҳамияти ёритилган. Бу амалиётда очиқ адреналэктомияга нисбатан теридаги кесманинг 7–8 баробар камайишига эришилади. Бу эса эстетик тиббиётда илғор ютуклардан бири ҳисобланади.

Калит сўзлар: буйрак усти бези хавфсиз ўсмалари, лапароскопик адреналэктомия, очиқ адреналэктомия..

Долзарблиги. Буйрак усти бези хавфсиз ўсмаларида жарроҳлик амалиёти билан даволаш натижаларини яхшилаш замонавий жарроҳликда катта аҳамиятга эга. Ҳозирги вақтда жуда ҳам аниқлик билан жараён характерини аниқлай оладиган замонавий ташхис асбоб-ускуналарини пайдо бўлиши буйрак усти бези яхши сифатли ҳосилаларини эрта аниқлаш имкониятини бермоқда. Турли муаллифларни маълумотларига кўра, буйрак усти бези ўсмалари 0,01–1 % одамларда учрайди, популяцияда учраш ҳолати 1 : 100 минг кишидан 5–7 : 100 минг кишини ташкил қилади [1]. 10 % ҳолларда буйрак усти бези ҳосилалари клиник жиҳатдан ҳеч қандай белги билан намоён бўлмайди, бу турдаги ҳосилалар замонавий тиббиётда «инциденталома» деб номланади [2].

Жарроҳликни асосий ва мақсадли вазифаси бу жараённи радикал олиб ташлашдан иборат. Бу мақсадда ҳар бир органда бажариладиган амалиётлар учун шу жараённи тўлиқ олиб ташлаш имконини берадиган, кам жароҳатли, шу органга тез ва энг енгил йўл билан бориладиган жарроҳлик кесмаси ишлаб чиқилган. Олдинги вақтларда жарроҳлик кесмасини танлашда кесмани ўлчамига қарамасдан энг яқин, хавфсиз ва жарроҳ учун қулай йўллар танланган. Жарроҳлик амалиёти ўтказиладиган орган қанчалик чуқур жойлашган бўлса шу органга етиб бориш имконини берадиган оптимал кесмани танлаш мақсадида шунча кўп усуллар таклиф қилинган, жумладан адреналэктомия амалиётини бажариш учун ҳам 100 га яқин жарроҳлик кесмалари мавжуд [6]. Қачонлардир жарроҳлар орасида «катта кесма–

катта жарроҳ» ҳазиломуз ибораси тарқалган эди, лекин замонавий жарроҳликда бу ибора тўлиқ ўз аҳамиятини йўқотган. Охирги пайтларда жарроҳликда хавфсизлиги ва эффектлилигини йўқотмаган ҳолда иложи борича кичик кесмалар ёрдамида жарроҳлик амалиётларини бажариш олдинга ўринда турмоқда, яъни охирги 30 йилда жарроҳлик амалиётини косметик аҳамиятига ҳам катта эътибор берилмоқда, ҳатто баъзи амалиётларда косметик натижа олдинги ўринларга қўйилмоқда. Бу мақсадни амалга оширишда ҳозирги вақтда эндовизуал жарроҳлик йўналиши катта аҳамият касб этмоқда. Эндоскопик жарроҳлик жуда кўп тўқималар ичида ва чуқур жойлашган, амалиёт бажариш учун етарли ишлаш майдони талаб қиладиган органларда бажариладиган амалиётларда янада катта аҳамиятга эга, жумладан буйрак усти безлари ҳам жойлашиши бўйича шу органлар гуруҳига киради [5].

Замонавий эндоскопик хирургия тарихи 1805 йилда Франкфуртлик акушер-гинекологни уретрани махсус мослама билан ёритиб кўришдан бошланган бўлса, ҳақиқий эндоскопик амалиёт бошланиши 1987 йилда Францияда Филипп Мурени лапароскопик холецистэктомия бажаришига тақалади [3].

Хусусан буйрак усти безлари патологиясида биринчи лапароскопик адреналэктомия 1992 йилда Майкл Гагнер томонидан бажарилган [4].

Мақолада охирги 6 йил ичида Тошкент Тиббиёт Академияси 2-клиникасида 184 та беморда бажарилган очиқ ҳамда лапароскопик адреналэктомия амалиётларида кам инвазия амалиёт турини косметологик аҳамияти ёритиб берилган.

Материал и даволаш усуллари. Ўтказилган даволаш турига қараб беморлар 2 гуруҳга бўлинди. Биринчи гуруҳга торакофренолюмботомия (ТФЛ) йўли билан традицион усулда буйрак усти безида амалиёт ўтказган беморлар киритилган. Шу вақт давомида 18 ёшдан 66 ёшгача бўлган 104 беморда очиқ усулда адреналэктомия амалиёти бажарилган.

Иккинчи гуруҳга 80 бемор киритилган бўлиб уларга лапароскопик адреналэктомия (ЛАЭ) бажарилган. Бизни клиника, умуман Ўзбекистон Республикасида биринчи ЛАЭ 2009 йил июнь ойида бажарилган. Бу гуруҳдаги беморлар ёши 22 дан 72 гача ташкил қилади. Амалиёт ўтказган эркак ва аёл беморлар нисбати таблицада кўрсатилган (жадвал 1).

1 жадвал

Беморларни жинс ва ёшга қараб тақсимланиши

Ёш	1 гуруҳ		2 гуруҳ		Ҳаммаси (%)
	Э	А	Э	А	
19 ёшгача		1	1	1	3 (1,6 %)
20–44 ёш	11	15	15	13	54 (29,4 %)
45–59 ёш	37	36	23	18	114 (62,0 %)
60–74 ёш	2	2	4	5	13 (7,0 %)
Хаммаси	50	54	43	37	184

Гармонал актив ва актив бўлмаган буйрак усти бези хавфсиз ўсмалари очиқ адреналэктомияга кўрсатма ҳисобланади. Клиникамизда ЛАЭ йўлга қўйилгандан кейин 2 см дан 8 см гача бўлган буйрак усти бези ўсмалари шу усул учун кўрсатма ҳисобланади, бундан катта ўсмалар ҳали ҳам очиқ адреналэктомияга кўрсатма бўлади.

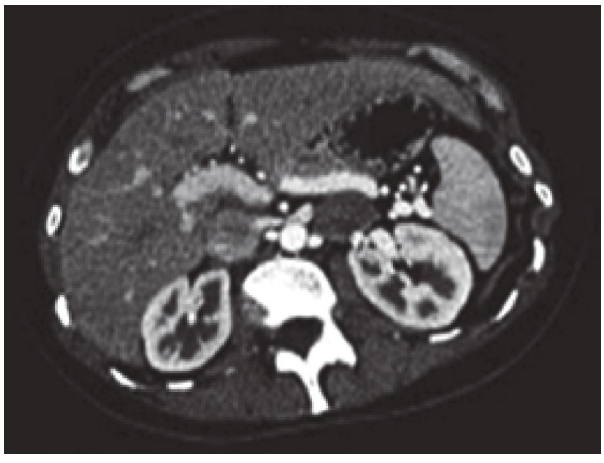
Умуман буйрак усти бези ўсмалари ўлчамлари 2–16 см ни ташкил қилди. 114 (61,95 %) беморда жараён чап томонда, 68 (36,95 %) беморда ўнг томонда ва 2 (1,09 %) беморда жараён иккала томонда жойлашган.

Текширувдаги беморлардан фақатгина 7 тасида инциденталома аниқланди, қолган беморларда буйрак усти бези ўсмаси гармонал актив эди. Бу ўсмаларни асосий клиник намоён бўлиши — бу артериал гипертензиядир (АГ).

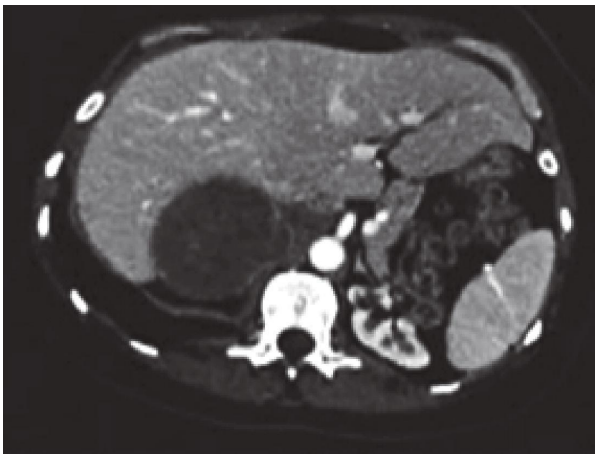
118 (64,1 %) беморда турли босқичдаги семизлик аниқланиб, бу ҳолат амалиёт бажаришда етарли техник қийинчиликлар туғдирди, айниқса бу очиқ адреналэктомияда яққол сезилди.

АГ давомийлиги 2 ойдан 10 йилгача (ўртача 2,1±0,8 йил) бўлган вақтни ташкил қилди. Бунда ўртача «ишчи» систолик қон босим (ҚБ) 155±10 мм см.ус. ни, диастолик ҚБ 103±3,5 мм см.ус. нини ташкил қилди. Шуни таъкидлаш лозимки, дастлабки вақтларда ҚБ кризли кўринишда намоён бўлган бўлса, охирги вақтларда дориларга таъсирчанлигини йуқолиши беморларни шифокорга мурожаат қилишга мажбур қилган.

Буйрак усти бези ўсмалари диагностикасида умумклиник текширувлар, қон ва сийдикдаги гармонлар миқдорини аниқлаш, УТТ ва айниқса, мультислайсли компьютер томография (МСКТ) катта аҳамиятга эга бўлди (1 ва 2 расмлар).



1 расм. **МСКТ — чап буйрак усти бези ўсмаси**



2 расм. **МСКТ — ўнг буйрак усти бези ўсмаси**

Адреналэктомия амалиётлари буйрак усти безлари аденомаси, альдостерома, феохромоцитома ва кисталар бўйича бажарилди (жадвал 2).

Ҳамма беморларда жарроҳлик амалиёти умумий оғриқсизлантириш ҳамда миорелаксантлар ёрдамида ўтказилди.

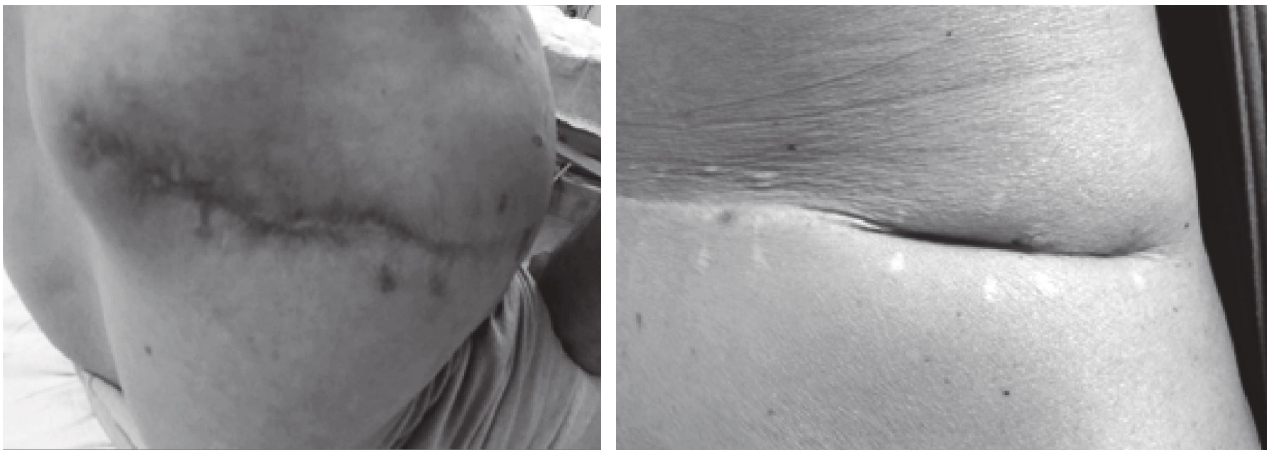
2 жадвал

Буйрак усти бези ўсмалари турлари

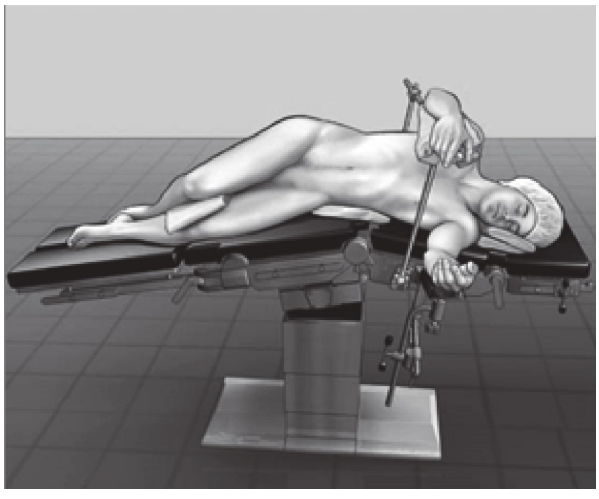
Ўсма тури	1 гуруҳ	2 гуруҳ	Хаммаси
Аденома	44 (23,9 %)	38 (20,7 %)	82 (44,6 %)
Феохромоцитома	25 (13,6 %)	21 (11,4 %)	46 (25,0 %)
Альдостерома	22 (11,9 %)	15 (8,2 %)	37 (20,1 %)
Киста	13 (7,1 %)	6 (3,3 %)	19 (10,4 %)

Биринчи гуруҳда очиқ усулдаги адреналэктомия 15 см дан 32 см гача бўлган (ўртача 24±2,5 см) ТФЛ кесмаси билан бажарилди. Жарроҳлик амалиётлари ўтказган беморларда ўсма ўлчамлари 80 % ҳолларда 5 см дан кам бўлишига қарамасдан ЛАЭ амалиёти йўлга қўйилгунча бўлган даврда кесма патологик жараёндан 5–6 марта узун ўлчамни ташкил қиларди, бу ҳолатга буйрак усти безларини жуда ҳам катта мушак-суяк қоплами тагида чуқур жойлашгани сабаб бўлди.

ЛАЭ ёнлама трансабдоминал йўл билан бажарилди. Бу йўл кўпчилик жарроҳлар фикрига кўра ҳамма талабларга жавоб беради. ЛАЭ да бемор жараёнга қарама-қарши ён томонлама жойлаштирилади. ЛАЭ амалиётида 25–30 см кесма ўрнига 4 та троакар (3 та 10 мм ли ва керак бўлса яна 1 та 5 мм) учун кесмалар бажарилади. Ҳамма нуқталар 1 та қовурғалараро соҳада жойлашади (расм. 3 ва 4).



3 расм. **Очиқ усулдаги адреналэктомияда кесма ўлчами ва кўриниши**





4 расм. **ЛАЭ да бемор ҳолати ва кесмалар ўрни**

НАТИЖАЛАР ВА МУҲОКАМА

Жарроҳлик амалиёти жароҳатлилиги бўйича текширувлар кўрсатдики, албатта очиқ усулдаги амалиёт кўпроқ жароҳатли, яъни кесма ўлчами 25–32 см (патологик жараён кўп ҳолларда 4–5 см), кўп миқдордаги тўқималар кесилади, иккита катта бўшлиқ (кўкрак ва қорин бўшлиғи) очилади. Шунга кўра амалиётдан кейин оғриқ кучли бўлиб, 2–3 кун давомида наркотик препаратлар билан оғриқсизлантиришга тўғри келади. Энг асосийси 25–32 см ли кесма кейинчалик ўзидан кейин қўпол чандиқ қолдиради, бу ҳолат беморларда хаётини кейинги даврида салбий психологик таъсир кўрсатади, оммавий ечиниш ва чўмилиш жойларида керакли ноқулайликлар туғдиради, айниқса аёл беморларда жуда катта ноқулайликларга сабаб бўлиб, баъзи ҳолатларда амалиётдан бош тортишгача олиб борган.

Иккинчи гуруҳдаги беморларда кесмани умумий узунлиги бор-йўғи 3–4 см ни ташкил килади, бу ҳолатни очик адреналэктомия (25–32 см) билан солиштирадиган бўлсак, жуда катта тафовутга олиб келади. Амалиётдан кейин беморлар 1 чи куни активлаштирилади, оғриқ синдроми кам бўлиб 2 кундан деярли йўқолади.

Амалиёт давомийлиги деярли тенг вақтни ташкил қилади: очиқ адреналэктомияда ўртача 110±15,2 мин, ЛАЭ да 114±15,8 минутни ташкил қилди.

Амалиёт давомида йўқотилган қон миқдори очиқ адреналэктомияда 300 мл дан 600 мл гача (ўртача 380±25 мл), ЛАЭ да 30 мл дан 200 мл гача (ўртача 75±35 мл) бўлган хажмни ташкил қилди.

Эрта амалиётдан кейинги даврда қуйидаги асоратлар кузатилди (жадвал 3).

3 жадвал

Эрта амалиётдан кейинги асоратлар

Асорат турлари	1 гуруҳ	2 гуруҳ
Панкреатит	–	1 (1,25 %)
Қорин орти гематомаси	–	1 (1,25 %)
Плеврит	5 (4,8 %)	–
Пневмония	2 (1,9 %)	–
Жароҳат йиринглаши	5 (4,8 %)	–
Миокард инфаркти	1 (0,9 %)	–
Ичаклар парези	3 (2,9 %)	–
Ҳаммаси	16 (15,3 %)	2 (2,5 %)

Шундай килиб, 1 гуруҳдаги беморларда эрта амалиётдан кейинги даврда 16 (15,3 %) беморда асорат кузатилди. 5 (4,8 %) беморда жароҳат йиринглаши кузатилиб, шу ҳисобига жароҳат кечикиб ва энг ачинарлиси косметик жиҳатдан қўпол чандиқ ҳосил қилиб битишга сабаб бўлди. 8 беморда ўпка-юрак етишмовчилиги кузатилиб, бундан бир бемор вафот этди.

Иккинчи гуруҳ беморларда 2 ҳолатда катта булмаган асоратлар кузатилиб, консерватив даволаш билан енгил ҳал қилинди.

1 гуруҳ беморлар ўртача 13±1,8 кун, 2 гуруҳ 3,1±0,8 кун стационарда қолишга мажбур бўлди.

Адреналэктомиядан кейин ҳамма — беморларда ҚБни тушиши кузатилди, баъзи ҳолларда гипотензив препаратларда енгил бошқариладиган бўлди.

Хулоса. Юқоридаги таққосий таҳлиллар кўрсатдики, буйрак усти бези хавфсиз ўсмаларида лапароскопик адреналэктомия амалиёти яққол косметик аҳамиятга эга экан: биринчидан 25–32 см кесма ўрнига бор-йўғи умумий 3–4 см ли кесма, иккинчидан кесмалар ўлчами кичик бўлганлиги сабабли битиши тез, учинчидан йиринглаш умуман кузатилмади, тўртинчидан амалиётдан кейинги чандиқ нозик, бешинчидан алоҳида кесмалар узунлиги 1 см дан ортмаганлиги сабабли 3–4 ойдан кейин табиий бурмалар орасида кўринмай кетади ва шундан келиб чиқиб кейинги ҳаётида психологик ноқулайликка сабаб бўлмайди. Бундан ташқари АКБ ни турғун стабиллашишига олиб келиб, АГ билан боғлиқ асоратларни камайишига сабаб бўлди. Шубхасиз афзалликларидан: кам жароҳатлилиги, оғриқ синдромини камлиги, тез активлашиши ва стационар даврни қисқариши, амалиёт ичи ва амалиётдан кейинги асоратларни камлиги.

Шундай қилиб ҳозирги вақтда ЛАЭ косметик жиҳатдан буйрак усти хавфсиз ўсмаларида танлов амалиёт усули ҳисобланади, очиқ адренлэктомияга нисбатан теридаги кесмани 7–8 баробар камайишига олиб келмоқда, бу эстетик тиббиётда илғор ютуқлардан ҳисобланади.

АДАБИЁТЛАР

1. Богданов Д.Ю., Матвеев Н.Л, Курганов И.А., Садовников С.В. Эндовидеохирургическая адреналэктомия: современное состояние и перспективы развития // Эндоскопическая хирургия. 2008. № 5. С. 41–49.
2. Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Коваленко Е.И. Оценка методов диагностики новообразований надпочечников // Хирургия. 2002. № 1. С. 37–40.
3. Хатьков И.Е., Барсуков Ю.А., Атрощенко А.О. и др. История развития лапароскопической хирургии. // Онкологическая колопроктология. 2012. № 2. С. 35–39.
4. Zacharias M., Haese A., Jurczok A. el al. Transperitoneal laparoscopic adrenalectomy: outline of the preoperative management, surgical approach, and outcome // Eur Urol. 2006. Vol. 49. P. 448–459.
5. Zorafos G.N., Markou A., Ageli C. et al. Laparoscopic surgery for adrenal tumors. Al retrospective analysis // Hormones (Athens). 2006. № 5. P. 52–56.
6. Sapienza P., Cavallaro A. Persistent hypertension after removel of adrenal tumors // Eur J Surg. 1999. Vol. 165(3): P. 187–92.

УДК: 616.5-003.829.85:575.21-07

ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА 308 G/A ГЕНА TNF-α С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ВИТИЛИГО

Б.Т. СААТОВ[1], Х.Я. КАРИМОВ[2], С.С. АРИФОВ[1], Т.С. СААТОВ[3], З.З. ИБРАГИМОВ[1], К.Т. БОБОЕВ[2]

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз[1];
Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови МЗ РУз[2];
Институт биоорганической химии АН РУз[3]

ХУЛОСА

TNF-*α* ГЕНИ 308 G/A ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ВИТИЛИГО РИВОЖИ ХАВФИ БИЛАН АЛОҚАДОРЛИГИНИ ЎРГАНИШ

Б.Т. Саатов, Х.Я. Каримов, С.С. Арифов, Т.С. Саатов, З.З. Ибрагимов, К.Т. Бобоев

Ўзбек миллатига мансуб 74 соғлом шахс ва витилигога учраган 93 беморларда ўсма некроз фактори-α (TNF-α) гени полиморфизмининг тарқалиши ўрганилди. Беморлар ва соғлом шахслар TNF-α гени rs1800629 полиморфизми аллел ва генотиплари кенг даражадаги хилма-хиллик билан характерланади. TNF-α гениполиморфизми А аллелининг тарқалиш даражаси витилиголи беморларда назоратга нисбатан 2,2 марта кўп. TNF-α гени полиморфизмида генотиплар учраш эҳтимоллигини аниқлаш генетик мутацияларнинг анчагина юқори даражада мавжудлигини кўрсатди. Витилигода TNF-α гени полиморфизмининг функционал номақбул G/A генотипи учрашининг даражаси нормага нисбатан 2 маротаба юқори эканлиги аниқланди, бу эса, ўз навбатида, витилигонинг ривожланиш эҳтимолига ўз ҳиссасини қўшади. TNF-α гени G-308 A полиморфизмида номақбул генотип A/A нинг учраш даражаси витилиголи беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан 8 марта кўп эканлиги аниқланди. Шуни алоҳида таъкидлаш лозимки, A/A генотип соғлом шахслар гуруҳида учрамайди. Олинган натижалар TNF-α гени G-308 A полиморфизми билан витилиго ривожланишига мойиллик ўртасида боғлиқлик мавжудлигини исботлайди.

Калит сўзлар: ўсма некроз фактори — α *(TNF-α), TNF-*α гени полиморфизми, витилиго, генотип.

sUmmary

STUDY ON ASSOCIATION BETWEEN TNF-*A* GENE 308 G/A POLYMORPHISM an D risk of onset an D progression of vitiligo

B.T. Saatov, Kh.Ya. Karimov, S.S. Arifov, T.S. Saatov, Z.Z. Ibragimov, K.T. Boboev

Prevalence of TNF-α gene rs1800629 polymorphism was studied in 93 Uzbek patients with vitiligo and 74 healthy controls. Both in patients with vitiligo and healthy subjects TNF-α gene rs1800629 polymorphism was found to exhibit a variety of alleles and genotypes. In patients with vitiligo frequency of TNF-α gene A allele was found to be 2.2 times higher than the one in the controls. Analysis of TNF-α gene genotype frequency in patients with vitiligo demonstrated sufficiently high level of genetic mutations. As in patients with vitiligo frequency of unfavorable TNF-α gene rs1800629 G/A genotype was found 2 times higher than the one in the controls, this genotype was hypothesized to contribute to onset and progression of vitiligo. In our study in patients with vitiligo unfavorable A/A genotype of G-308 A polymorphism of TNF-α gene was registered 8 times more frequently than it used to be registered naturally, while in the controls A/A genotype was not registered at all. All above is indicative of an association between TNF-α gene G-308 A polymorphism and risk of onset and progression of vitiligo.

Keywords: a genotype, tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), TNF-α gene polymorphism, vitiligo.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА 308 G/A ГЕНА TNF-*α* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ВИТИЛИГО

Б.Т. Саатов, Х.Я. Каримов, С.С. Арифов, Т.С. Саатов, З.З. Ибрагимов, К.Т. Бобоев

Исследована распространенность полиморфизма rs1800629 гена TNF-α у 93 больных витилиго и у 74 здоровых лиц узбекской национальности. Полиморфизм rs1800629 гена TNF-α у больных витилиго и здоровых лиц характеризуется широким разнообразием аллелей и генотипов. Частота распределения аллеля А полиморфизма гена TNF-α у больных витилиго в 2,2 раза выше, чем в группе контроля. Определение частоты встречаемости генотипов TNF-α при витилиго свидетельствует о наличии довольно высокого уровня генетических мутаций. Функционально неблагоприятный генотип rs1800629 G/A гена TNF-α при витилиго по частоте распределения почти в 2 раза превышает контрольную группу и вносит свой вклад в риск развития витилиго. Частота возникновения неблагоприятного генотипа A/A полиморфизма G-308 A гена TNF-α оказалась в 8 раз выше у больных витилиго, чем в норме. При этом генотип A/A в контрольной группе отсутствовал. Полученные результаты указывают на наличие ассоциации между полиморфизмом G-308 A гена TNF-α и риском развития витилиго.

Ключевые слова: фактор некроза опухоли α (TNF-α), полиморфизм гена TNF-α, витилиго, генотип.

Витилиго — часто встречающееся заболевание кожи человека — характеризуется отсутствием или недостаточной степенью выработки меланина вследствие исчезновения или нарушения функциональной деятельности меланоцитов (Hammound Sh.M. et al., 2016; Nie G. et al., 2015). Меланоциты — клетки, расположенные в различных слоях эпидермиса и дермы, а также в сетчатке и волосяных луковицах. При нарушении выработки меланина человек не только обладает характерным внешним видом, но также теряет способность противостоять ультрафиолетовому излучению, так как меланин, наряду с красящей функцией, обеспечивает еще защиту кожного покрова. Витилиго внешне проявляется в возникновении на коже белых пятен различной формы и размеров, имеющих тенденцию к периферическому росту.

Распространенность витилиго среди популяции в мировом масштабе составляет в среднем 0,5–2,0 % (Ortonne J.P., Bose S.K., 1993; Al-Harthi F. et al., 2013; Taieb A., Picardo M., 2009). Однако среди отдельных этнических групп это значение значительно различается: например, в России — 0,14 %, в США и Японии — 1,0–2,5 %, в Мексике — 4 %, в Индии — 8,8 % (Salinas-Santander M. et al., 2012). Эпидемиологическими исследованиями установлено, что распространенность витилиго среди населения Узбекистана составляет 1,2 %, а среди кожных заболеваний — 8,2 % (Арифов С., Арифова М., 2006). В последние годы отмечается интенсивный рост числа больных витилиго, особенно среди детей, молодежи и лиц трудоспособного возраста. Однако, несмотря на достаточное количество публикаций, посвященных проблеме витилиго и поиску новых эффективных методов его лечения, многие вопросы этиопатогенеза этого дерматоза остаются нерешенными, а методы лечения несовершенными.

Витилиго является иммуноопосредованным, многофакторным заболеванием, в патогенезе которого особую роль играют генетическая детерминированность и факторы внешней среды (Симонова Н.И., Ломоносов К.М., Бабешко О.А. 2012).

В настоящее время существует множество теорий о механизме развития витилиго. Среди них наиболее популярными и обоснованными являются нейроэндокринная, аутоиммунная, теория аутодеструкции, а также генетическая

и оксидативный стресс (Жаворонкова Е.В., Горностаева М.А., Корсунская И.М., 2009). Появление витилиго обусловлено генетической предрасположенностью, а также воздействием некоторых иммунных и биохимических расстройств. Следовательно, витилиго возникает при сочетании предрасполагающих и провоцирующих факторов (Верхогляд И.В., 2014).

В последние годы благодаря результатам крупномасштабных генетических исследований витилиго отнесено к числу заболеваний наследственной природы (Spritz R.A., 2007; Jin Y. et al., 2011). Уже достигнут значительный прогресс в выявлении генов, отвечающих за склонность к развитию витилиго. К их числу можно отнести ген фактора некроза опухоли-α (TNF-α). По данным ряда исследователей, ген, кодирующий TNF-α, играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в том числе и витилиго (Namian A.M. et al., 2009; Salinas-Santander M. et al., 2012). TNF-α участвует в патогенезе витилиго как паракринный ингибитор пролиферации меланоцитов человека и меланогенеза. Многофункциональный провоспалительный цитокин TNF-α впервые был выделен из сыворотки крови лабораторных мышей в 1975 г. и индуцировал некроз опухоли у этих животных (Дунаев П.Д., 2012; Ржевский А.В., 2013). TNF-α — гликопротеин с молекулярной массой 17,4 кDa обладает самостимулирующим и стимулирующим соседние клетки действием. Клетками-продуцентами TNF-α являются макрофаги, моноциты, лимфоциты, гепатоциты, фибробласты, эндотелиальные, эпителиальные и другие клетки, а также жировая ткань (Дунаев П.Д., 2012; Ржевский А.В., 2013). Показано, что 308 G/A полиморфизм в промоторной области гена TNF-α ассоциирован с повышенным уровнем этого цитокина в плазме крови и повышенным риском развития ряда заболеваний человека (Salinas-Santander M. et al., 2012; Wu D. et al., 2015). Данные литературы свидетельствуют, что TNF-α-308 G/A полиморфизм вносит вклад в развитие рака желудка, шейки матки, аутоиммунного гепатита, акне вульгарис, псориаза, ревматоидного артрита, сахарного диабета II типа, силикоза, кардиомиопатии и др. (Wu D. et al., 2015; Rokkas T. et al., 2014; Yang J.K. et al., 2014; Zhuang I. et al., 2013; Song G.G. et al., 2014; Perez-Luque E. et al., 2012). Как видно из представленных данных, полиморфизм TNF вовлечен во многие заболевания человека, а TNF-α-308 G/A полиморфизм (rs1800629) считается одним из наиболее важных TNF-полиморфизмов в предрасположенности человека к различным заболеваниям. В связи с этим в настоящее время значительно возрос интерес к исследованию генетических полиморфизмов и установлению вклада их генотипических вариантов в механизм развития заболеваний.

Следует отметить, что исследования, направленные на выявление ассоциации между полиморфизмом гена 308 G/A TNF-α и патогенезом витилиго, остаются малочисленными, а полученные результаты являются несовпадающими и противоречивыми. В некоторых исследованиях продемонстрирована явная ассоциация TNF-α-308 G/A полиморфизма с предрасположенностью к развитию витилиго (Al-Harthi F. et al., 2013; Laddha N.C. et al., 2012), тогда как в других публикациях представлены противоположные результаты (Yazici A.C. et al., 2006; Wu D. et al., 2015). Поэтому требуются дополнительные исследования, чтобы получить адекватные, статистически достоверные результаты и тем самым разрешить несовпадающие и противоречивые взгляды в отношении ассоциации между TNF-α-308 G/A полиморфизмом и развитием витилиго. Изучение полиморфного варианта — 308 G/A гена TNF-α и определение роли этого полиморфизма в патогенезе витилиго среди этнических узбеков ранее не проводилось.

Цель исследования. Изучение возможной ассоциации между TNF-α-308 G/A полиморфизмом и предрасположенностью к витилиго и оценка вклада отдельных генотипических вариантов этого полиморфизма в патогенезе заболевания.

Материал и методы исследования. Обследуемая группа состояла из 93 пациентов с диагнозом витилиго, проживающих на территории Узбекистана: 50 больных с генерализованной формой, 43 — с локализованной. Все больные проходили обследование и лечение в РСНПМЦ ДиВ МЗ РУз. Контрольная группа состояла из 74 здоровых лиц узбекской национальности, соответствующих по полу и возрасту обследованной группе пациентов и не имеющих в анамнезе кожной патологии.

Геномную ДНК из образцов периферической крови (Vacutainer Becton Dickinson International с ЭДТА) выделяли с использованием набора «ДНК-сорб» ООО «Интер Лаб Сервис» (Россия) в соответствии с инструкцией. Спектрометрический анализ геномной ДНК проводили на приборе NanoDrop 2000 (Thermo, США). Амплификация ДНК проводилась на термоциклере фирмы «Corbett Research» (QUAGEN, Германия) с использованием тест-системы компании ООО НПФ «Литех» (Россия) по инструкции производителя.

Для генотипирования полиморфизма rs1800629 гена TNF-α использовались локусспецифические олигонуклеотидные праймеры (табл. 1).

Таблица 1

Название полиморфизма	Праймеры	Нуклеотидная последовательность праймера
G308A rs1800629	Forward	F: 5' AATAGGTTTT-GAGGGCCATG-3'
	Reverse	R: 5' ATCTGGAG-GAAGCGGTAGTG-3'

Полученные продукты ПЦР разделяли с помощью электрофореза на 3,5 % агарозном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «Open Epi 2009, Version 2.3» и «Doctor Stat 2013, Version 1.9». В случае наличия различий между контролем и исследуемой группой, вычисляли коэффициент соотношения шансов (OR) с 95 %CI доверительным интервалом.

Амплификацию проводили при условиях приведенных в таблице 2.

Таблица 2

Название полиморфизма	Количество циклов	Температура	Время
G308A rs1800629	1	94°C	1 мин.
	35	94°C	10 сек.
		68°C	30 сек.
		72°C	20 сек.
	1	72°C	1 мин.

Результаты исследования. Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1800629 G-308A гена TNF-α между группой больных витилиго и группой контроля показал статистически значимые различия.

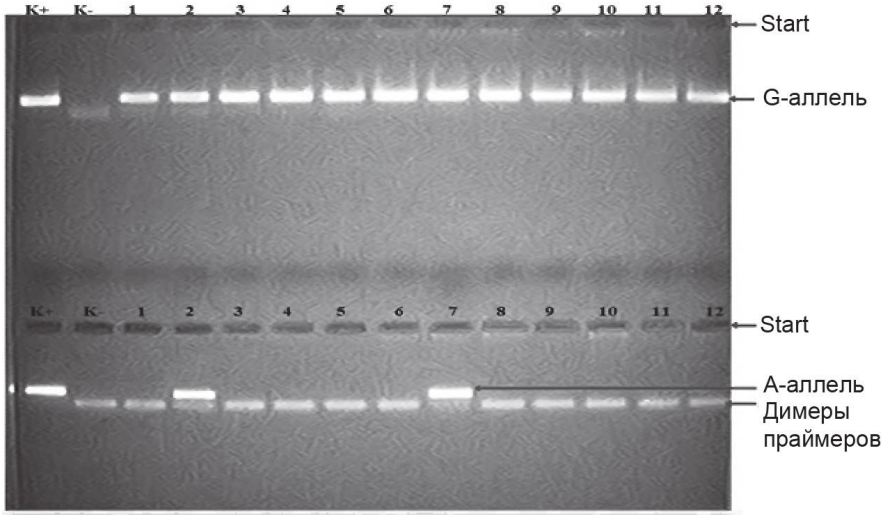


Рис. 1. **Электрофореграмма детекции полиморфизма G-308A гена фактора некроза опухоли TNF-α**

Примечание: *К+* — гетерозиготный контроль; *К* — отрицательный контроль; 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12 — дикие генотипы (G/G); 2, 7 — гетерозиготные генотипы (G/A).

При этом частота выявления неблагоприятного аллеля А этого полиморфизма у больных витилиго была значительно выше, чем в группе контроля — 23,7 % и 10,8 % соответственно (x^2=9,23; p=0,002; OR=2,56; 95 % CI 1,38–4,75). При локализованной форме витилиго частота встречаемости аллеля А составила 19,8 % (x^2=3,60; p=0,06; OR=2,03; 95 % CI 0,97–4,27), при генерализованной форме — 27,0 % (x^2=10,91; p=0,001; OR=3,05; 95 % CI 1,54–6,03).

Частота встречаемости аллеля G в основной группе больных составила 76,3 %, в контрольной группе — 89,2 %, т. е. на 15 % меньше. Частота распределения G у больных с локализованной и генерализованной формами составила 80,2 % и 73 % соответственно. Как видно, частота выявляемости аллеля G 308 G/A полиморфизма гена TNF-α в основной группе (при обеих формах заболевания) заметно ниже, чем в контрольной группе.

При сравнительном анализе частот распределения различных генотипов G308-A гена TNF-α у больных витилиго и в группе контроля установлены определенные различия. Частота распределения дикого rs 1800629*G/G генотипа в основной группе была заметно ниже, чем в контроле, что может защитить от риска развития заболевания у носителей данного генотипа. Следует подчеркнуть, что частота встречаемости генотипа G/G полиморфизма 308 G/A гена TNF-α у больных с локализованной и генерализованной формами витилиго была также значительно ниже, чем в группе контроля (табл. 3).

Таблица 3

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма G-308 A гена TNF-α у больных витилиго и в группе контроля

Группа	*n*	Частота аллелей				Частота распределения генотипов TNF-α					
		g		A		G/ G		A/ G		A/A	
		n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
Основная группа больных 5 из них:	93	142	76,3	44	23,7	53	57,0	36	38,7	4	4,3
с генерализованной формой	50	73	73,0	27	27,0	26	52,0	21	42,0	3	6,0
с локализованной формой	43	69	80,2	17	19,8	27	62,8	15	34,9	1	2,3
Контрольная группа	74	132	89,2	16	10,8	58	78,4	16	21,6	—	0

В основной группе больных витилиго частота выявления неблагоприятного гетерозиготного генотипа rs1800629* G/A гена TNF-α была более чем в 2 раза выше, чем в контрольной группе. Из 93 больных у 36 встречался генотип G/A, что составило 38,7 %, в контрольной группе — 21,6 % (OR = 2,29; p = 0,007; x^2=9,88; 95 % CI–1,14–4,58): при генерализованной и локализованной формах витилиго данный генотип составил 42 % и 34,9 % соответственно (x^2= 11,66; p = 0,003; OR = 2,63; 95 % CI–1,19–5,78; x^2 = 4,44; p = 0,11; OR–1,94; 95 % CI–0,84–4,48 соответственно).

Анализ результатов проведенных исследований однозначно подтвердил наличие неблагоприятного генотипа A/A G 308 A гена TNF-α, что может приводить к гиперпродукции цитокина TNF-α у больных витилиго. Частота встречаемости генотипа A/A полиморфизма гена TNF-α в основной группе больных витилиго составлял 4,3 %, т.е. данный генотип был выявлен в 4 случаях у больных с генерализованной формой — 6 %, т.е. из 50 больных в 3 случаях; при локализованной форме из 43 больных — 1 случай т.е. 2,3 %. В контрольной группе данный генотип не обнаружен.

Таким образом, исследование ассоциации полиморфизма G 308 A гена TNF-α с различными формами витилиго у пациентов узбекской национальности достоверно свидетельствует о наличии ассоциации между носительствами аллеля rs1800629* A и генотипов rs1800629*G/A и 1800629* A/A и риском развития витилиго.

Обсуждение. Отсутствие функционирующих меланоцитов в эпидермисе является основным патологическим признаком витилиго. Этиопатогенез витилиго все еще остается нерешенным, однако большинство исследователей считают, что он ассоциирован с аутоиммунным процессом (Ortonne and Bose, 1993; Kovacs, 1998; Nie et al., 2015). TNF-α является плейотропным иммуномодулятором и провоспалительным цитокином и вовлечен в патогенез ряда аутоиммунных и воспалительных заболеваний, в том числе витилиго (Eigler et al., 1997; Roy et al., 1997; Sullivan et al., 1997; Kim et al., 2003). В литературе имеются исследования, направленные на взаимоотношения между экспрессией TNF-α и частотой витилиго. В ранних исследованиях, проведенных in vitro, было показано, что TNF-α ингибирует меланогенез и стимулирует апоптоз меланоцитов (Swope et al., 1991; Kim et al., 2007), в последующих публикациях продемонстрировано наличие высокого уровня TNF-α в коже и сыворотке крови у больных витилиго (Yu et al., 1997; Moretti et al., 2002; Tu et al., 2003). Продукция цитокина TNF-α напрямую связана с геном TNF-α (Ройтберг и др., 2011). В молекулярно-генетических исследованиях показано, что в промоторной зоне гена TNF-α определяется несколько полиморфизмов (Allen, 1999; Brown, 2008). Наиболее часто полиморфизм встречается на позиции 308 (TNF-α-308 G/A) и оказывает воздействие на продукцию этого цитокина (Louis et al., 1998; Abrahamand Kroeger, 1999; Nie et al., 2015). При этом показано, что повышенная продукция TNF-α ассоциирована с полиморфизмом G-308 A гена TNF-α (Roitberg et al., 2011). В последние годы проведен ряд исследований для выявления ассоциации между полиморфизмом TNF-α-308 G/A и риском развития витилиго (Yazici et al., 2006; Namian et al., 2009; Laddha et al., 2012; Salinas-Santander et al., 2012; Al-Harthi et al., 2013; Aydingoz et al., 2015; Wu et al., 2015). Однако, результаты этих работ являются несовпадаемыми и противоречивыми. Некоторые исследователи обнаружили значительную ассоциацию между TNF-α-308 G/A полиморфизмом и риском развития витилиго (Namian et al., 2009; Laddha et al., 2012; Al-Harthi et al., 2013), тогда как другие не смогли выявить такую ассоциацию (Yazici et al., 2006; Wuetal., 2015). Имеется мнение, что такое противоречие можно отнести к малому числу образцов исследований или этнических различий, а также различий окружающей среды (Nie et al., 2015).

Заключение. Полиморфизм rs1800629 гена TNF-α у больных витилиго и здоровых лиц узбекской национальности характеризуется широким разнообразием аллелей и генотипов. Функционально неблагоприятный генотип rs1800629 G/A гена TNF-α при витилиго по частоте распределения почти в 2 раза превышает контроль-

ную группу и вносит свой вклад в возникновение и развитие витилиго, при этом данный генотип больше ассоциируется с генерализованной формой заболевания. Риск развития витилиго при носительстве генотипа G/A G-308 A полиморфизма гена TNF-α может возрастать более чем в 3 раза, а шансы на появление генерализованной формы болезни увеличиваются еще больше.

Носительство аллеля А полиморфизма гена TNF-α может вносить существенный вклад в риск развития витилиго. По нашим данным, частота распределения аллеля А в основной группе больных витилиго, а также при генерализованной и локализованной формах превышает в 2,2; 2,5; 1,83 раза соответственно по сравнению с группой контроля. Определение частоты встречаемости генотипов TNF-α при витилиго показало наличие довольно высокого уровня генетических мутаций. При изучении ассоциации полиморфизма G-308 A гена TNF-α с различными формами витилиго было отмечено, что частота возникновения неблагоприятного генотипа A/A этого полиморфизма выявляется в 8 раз больше у больных витилиго, чем в норме. Впервые установлено, что генотип A/A у пациентов с генерализованной формой витилиго выявлен в 11 раз, а с локализованной формой в 5 раз чаще, чем в контрольной группе. Необходимо указать, что генотип A/A в контрольной группе отсутствовал.

Таким образом, результаты исследования указывают на наличие однозначной ассоциации между полиморфизмом G-308 A гена TNF-α и риском развития витилиго.

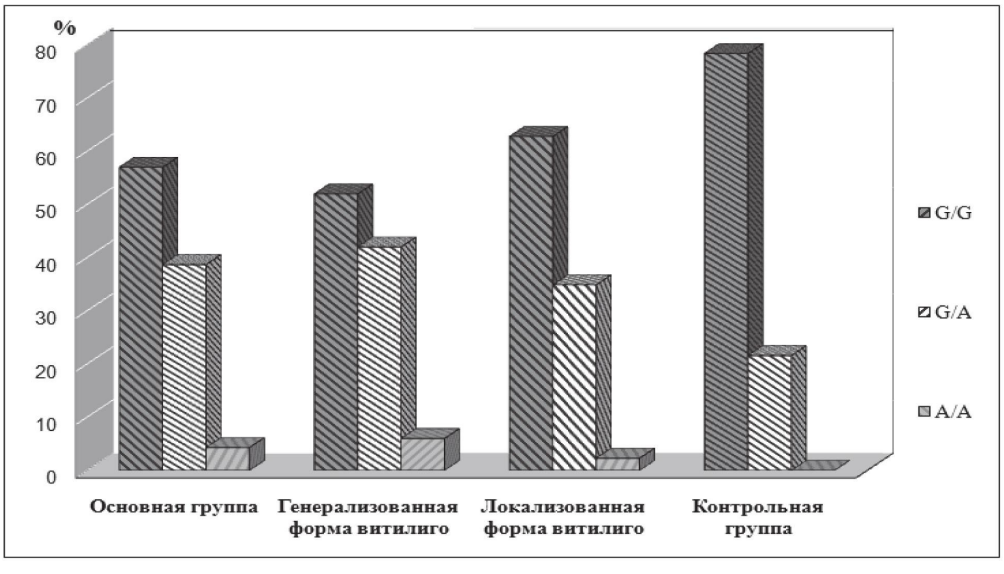


Рис 2. **Частота распределения генотипов полиморфизма G308 A гена TNF-α в основной группе и группе контроля**

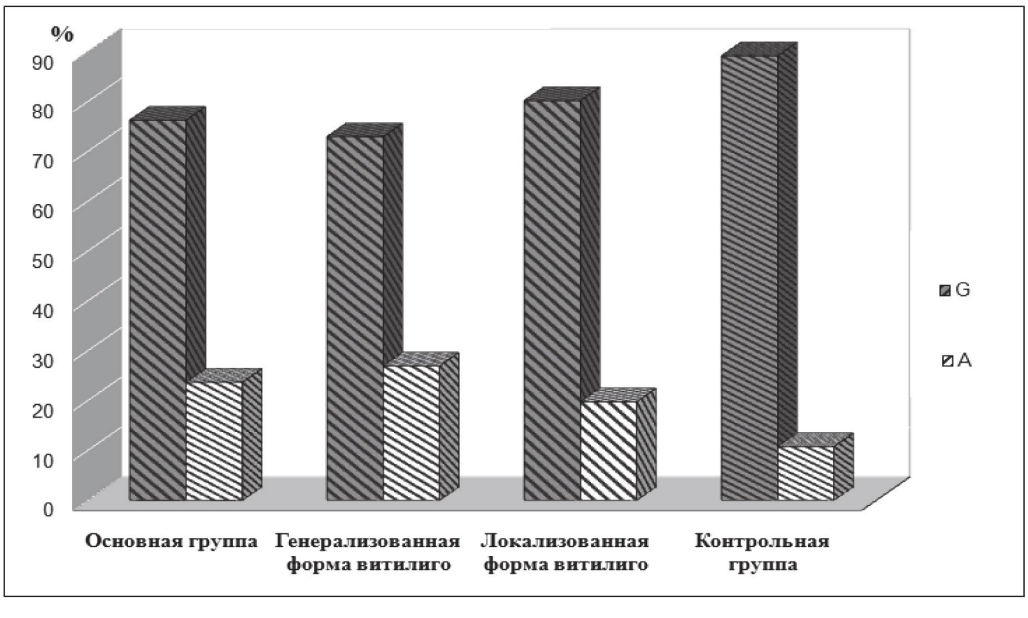


Рис 3. **Частота распределения аллелей полиморфизма G308 A гена TNF-α в основной группе и группе контроля**

ЛИТЕРАТУРА

1. Hammound Sh.M., Kruis R.W.J, Sigurdsson V. Prediction of the Occurence of Melanoma and non-melanoma skin cancer in patients with vitiligo // Acta Derm Venereol. 2016. Vol. 96. P. 106–107.
2. Nie G., Qi J.H., Huang C.W., Yang T., Shi N., Chen Y.J. Meta-analysis of the TNF-α-308 G/A polymorphism and vitiligo rick // Genetics and Molecular Research. 2015. 14 (4). P. 17296–17304.
3. Ortonne J.P., Bose S.K. Vitiligo: where do we stand? // Pigment Cell Res. 1993. Vol. 8. P. 61–72.
4. Al-Harthi F., Zouman A., Arfin M., Tariq M., Al-Asmari A. Tumor necrosis factor-α and β genetic polimorphisms as a rick factor in Saudi patients with vitiligo // Genetics and Molecular Research. 2013. Vol. 12(3). P. 2196–2204.
5. Taieb A., Picardo M. Clinical practice. Vitiligo // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. P. 160–169.
6. Salinas-Santander M., Diaz-Garcia D., Rojas-Martinez A. et all. Tumor necrosis factor-α-308 G/A polymorphism is associated with active vitiligo vulgaris in a northeastern Mexican population // Experimental and therapeutic medicine. 2012. Vol. 3. P. 893–897.
7. Арифов С.С., Арифова М.Х. Витилиго. — Т.: «O‘qituvchi». 2006. С. 7–10.
8. Симонова Н.И., Ломоносов К.М., Бабешко О.А. Генетические аспекты витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 5. С. 56–59.
9. Жаворонкова Е.В., Горностаева М.А., Корсунская И.М. Опыт применения элтамина в терапии витилиго // Клиническая дерматология и венерология. 2009. № 4. С. 9–12.
10. Верхогляд И.В. Баланс микронутриентов у больных витилиго // Дерматология и венерология. 2014. № 17. С. 11–13.
11. Spritz R.A. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases // Pigment Cell Res. 2007. 20 (4). P. 271–278.
12. Jin Y., Birlea S.A., Fain P.R., Gowan K. et al. Genome-Wide Analysis Identifies a Quantitative Trait Locus in the MHC Class II Region Associated with Generalized Vitiligo Age of Onset // Journal of Investigative Dermatology. 2011. Vol. 131. P. 1308–1312.
13. Namian A.M., Shahbaz S., Salmanpoor R. et all. Association of interferon-gamma and tumor necrosis factor alpha polymorphism with susceptibility to vitiligo in Ipanian patients // Arch. Dermatol. Res., 2009. Vol. 301 (1). P. 21–25.
14. Дунаев П.Д., Бойчук С.В., Мустафин И.Г. Свойства и роль фактора некроза опухолей альфа в патогенезе ВИЧ-инфекции // Казанский медицинский журнал. 2012. Vol. 93(2). С. 290–293.
15. Ржешевский А.В. Смертельная «триада»: липотоксичность, окислительный стресс и феноптоз // Биохимия. 2013. № 78 (9). С. 1265–1277.
16. Wu D., Shi D., Zhu X. The association between tumor necrosis factor-α-308 G/A polymorphism and rick for vitiligo: a meta-analysis // International Journal of Dermatology. 2015. Vol. 54 (9). P. 1045–1053.
17. Rokkas T., Sechopoulos P., Pistiolas D. et all. Population differences concerning TNF-α gene polymorphism in gastric carcinogenesis based on meta-analysis // Ann. Gastroenterol. 2014. Vol. 27. P. 139–148.
18. Yang J.K., Wu W.J., Qi J. et all. TNF-308 G/A polymorphism and rick of acne vulgaris: a meta-analysis PLoS One. 2014. Vol. 9. P. e87806.
19. Zhuang L., Ma W., Cai D. et all. Association between tumor necrosis factor-α polymorphisms and rick of psoriasis: a meta-analysis // PLoS One. 2013. Vol. 8. P. e68827.
20. Song G.G., Bae S.C., Kim J.H. et all. Associations between TNF-α promoter-308 G/A polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis // Reumatol Int. 2014. Vol. 34. P. 465–471.
21. Perez-Luque E., Malacara J.M., Garay-Sevilla M.E. et all. Association of the TNF-α-308- G/A polymorphism with family history of type 2 diabetes mellitus in a Mexican population // Clin. Biochem. 2012. Vol. 45: P. 12–15.
22. Laddha N.C., Dwivedi M., Begum R. Increased tumor necrosis factor (TNF)-α and its promoter polymorphisms correlate with disease progression and higher susceptibility towards vitiligo // PLoS One. 2012. Vol. 7. P. e52298.
23. Yazici A.C., Erdal M.F., Kaya T.I. et all. Lack of association with TNF-α-308 promoter polymorphism in patients with vitiligo // Arch. Dermatol Res. 2006. Vol. 298. P. 46–49.
24. Kovacs S.O. Vitiligo // Am. Acad. Dermatol. 1998. Vol. 38. P. 647–666.
25. Eigler A., Sinha B., Hartmann G., Endres S. Taming TNF: strategies to restrain this proinflammatory cytokine // Immunol. Today. 1997. Vol. 18. P. 487–492.
26. Roy S., Mc Guire W., Mascie-Taylor C.G. et all. Tumor necrosis factor promoter polymorphisms and susceptibility to lepromatous leprosy // J. Infect Dis. 1997. Vol. 176. P. 530–532.
27. Sullivan K.E., Wooten C., Schmeckpeper B.J. et all. A promoter polymorphism of tumor necrosis factor-alpha association with systematic lupus erythematosus in African-Americans // Arthritis Rheum. 1997. Vol. 40. P. 2207–2211.
28. Kim T.G., Pyo C.W., Hur S.S. et all. Polymorphisms of tumor necrosis factor (TNF) alpha and beta genes in Korean patients with psoriasis // Arch. Dermatol Res. 2003. Vol. 295. P. 8–13.
29. Swope V.B., Abdel-Malek Z., Kassem L.M., Nordlund J.J. Interleukins 1 alpha and 6 and tumor necrosis factor-alpha are paracrine inhibitors of human melanocyte proliferation and melanogenesis // J. Invest. Dermatol. 1991. Vol. 96. P. 180–185.
30. Kim N.H., Leon S., Lee A.Y. Impaired PI3K/Akt activation-mediated NF-kappa B inactivation under elevated TNF-α is more vulnerable to apoptosis in vitiliginous keratinocytes // J. Invest. Dermatol. 2007. Vol. 127. P. 2612–2617.

31. Yu H.S., Chang K.L., Yu C.L., Li H.F. et all. Alterations in IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF-α and IFN-gamma release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo // J. Invest. Dermatol. 1997. Vol. 108. P. 527–529.
32. Moretti S., Spallanzani A., Amato L., Hautmann G. et all. New insights into the pathogenesis of vitiligo: imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions // Pigment Cell Res. 2002. Vol. 15. P. 87–92.
33. Tu C.X., Gu J.S., Lin X.R. Increased interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor levels in the sera of patients with non-segmental vitiligo // J. Dermatol Sci. 2003. Vol. 31. P. 73–78.
34. Roitberg G.E., Dorosh Zh.V., Sharkhun O.O., Ushakova T.I., Serebryakova O.E. Relationship between the TNF- α gene polymorphism and the clinical and laboratory manifestations of insulin resistance syndrome // Profilac. Medicine. 2011. Vol. 2. P. 62–66.
35. Allen R.D. Polymorphisms of the human TNF-alpha promoter-random variation or functional diversity? // Mol. Immunal. 1999. 36. P. 1017–1027.
36. Brown M.A. A novel gene variation of TNF-alpha associated with ankylosing spondylitis: a reconfirmed study. // Ann. Rheum. Dis. 2008. Vol. 67. P. 434–436.
37. Louis E., Franchimont D., Piron A., Gevaert Y. et all. Tumor necrosis factor (TNF) gene polymorphism influences TNF-alpha production in lipopolysacharide (LPS)-stimulated whole blood cell culture in healthy humans // Clin Exp. Immunal. 1998. Vol. 113. P. 401–406.
38. Abraham L.J., Kroeger K.M. Impact of the-308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: relevance to disease // J. Leukoc. Biol. 1999. Vol. 66. P. 562–566.
39. Aydingoz I.E., Kanmaz-Ozer M., Gedikbasi A., Vural P. et all. The combination of tumor necrosis factor- alpha-308 A and interleukin-10-1082 G gene polymorphisms and increased serum levels of related cytokines: susceptibility to vitiligo // Clin. Exp. Dermatol. 2015. Vol. 40. P. 71–77.

УДК:616.5:616-006.03+616-006.04-08

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАКА КОЖИ В ТАШКЕНТЕ И ОПЫТ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ В ТАШКЕНТСКОМ ГОРОДСКОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ДИСПАНСЕРЕ

М.Н. СОЛМЕТОВА, М.Д. АЛЛАЕВА, Д.Ж. ЮЛДАШЕВА

Ташкентская медицинская академия, кафедра кожных и венерических заболеваний

ХУЛОСА

ТЕРИ ВА ЛАБ ҲАВФЛИСИМОН КАСАЛЛИКЛАРНИНГ ТАРҚАЛИШИ ВА ТОШКЕНТ ШАҲАР ОНКОЛОГИЯ ДИСПАНСЕРИДА УНИНГ ДАВОЛАШ ТАЖРИБАСИ

М.Н. Солметова, М.Д. Аллаева, Д.Ж. Юлдашева

Ушбу мақолада тери ва унинг ҳосилаларини ёмон сифатли ўсмаси билан аҳолини популяцион зарарланиши ёритиб берилган. 2006 йилдан 2016 йилгача бўлган маълумотлар Тошкент шаҳар онкологик диспансеридан олинган. Ушбу изланишда клиник структура, этник таркиб ва даволаш самарадорлиги ўрганилди. Қуйида берилган маълумотлар профилактика ва даволаш комплекс чора тадбирларини ишлаб чикиш — онкологлар, дерматологлар ва соғликни сақлаш ташкилотчилари учун муҳим аҳамиятга эга.

Калит сўзлар: дерматоонкология, тери рак ва саркаматоз касалликлари, Канцер-регистр, меланома, этник урганиш, 5-йил тирик колиш, 1 йиллик улим.

sUmmary

THE SPREAD OF SKIN AND LIPS MALIGNANT DISEASES, AND ITS TREATMENT IN ONCOLOGY Dispensary center of t ashkent city

M.N. Solmetova, M.D. Allaeva, D.J. Yuldasheva

In the article was shown the analysis of population defeat of people with malignant disease of skin and its appendages during 2006—2016. Materials were taken from Oncological Center of Tashkent City. It has been studied the clinical structure, ethnic composition and the results of treatment. The data are of interest to oncologists, dermatologists and the organizers of healthcare for the development of complex measures of prevention and treatment.

Keywords: dermatooncology, skin cancer and skin sarcoma, Cancer-register, melanoma, population' ethnic revue, 5-year survival, 1-year mortality.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАКА КОЖИ В ТАШКЕНТЕ И ОПЫТ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ В ТАШКЕНТСКОМ ГОРОДСКОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ДИСПАНСЕРЕ

М.Н. Солметова, М.Д. Аллаева, Д.Ж. Юлдашева

В статье показан анализ популяционного поражения населения злокачественными заболеваниями кожи и ее придатков за 2006–2016 гг. по материалам Ташкентского городского онкологического диспансера. Исследованы клиническая структура, этнический состав и результаты лечения. Данные представляют интерес для онкологов, дерматологов и организаторов здравоохранения для разработки комплексных мер профилактики и лечения.

Ключевые слова: дерматоонкология, раковые и саркаматозные поражения кожи, Канцер-регистр, меланома, этнический срез, 5-летняя выживаемость, годичная летальность.

Цель исследования. Описание эпидемиологической ситуации, состояния раннего выявления и эффективности лечения злокачественных заболеваний кожи.

Материал и методы исследования. Подвергнуты анализу данные Канцер-регистра, приема хирургического кабинета и кабинета близкофокусной рентгентерапии ТашГОД.

По данным компьютерной базы, рак кожи (РК), являясь одной из доминирующих патологий в структуре онкозаболеваемости (4-е место после рака молочной железы, легких и желудка), занимает 2-е место в структуре болезненности — 13,2 % всех онкобольных (учетный контингент). Так, по данным компьютерной базы 2006–2016 гг. в г. Ташкенте зарегистрировано 2 742 жителя с установленным диагнозом «Злокачественные заболевания покровных тканей», т. е. верхней и нижней губы, кожи туловища, головы/шеи и конечностей.

Локализация	всего	мужчины	женщины
Рак губы (верхней и нижней)	115	78	37
Саркомы производных кожи (дерматосаркомы, саркома Капоши, трихосаркома)	30	24	6
Меланома кожи (пигментная и беспигментная)	266	107	159
Рак кожи (туловища, головы/шеи, конечностей)	2126	902	1224
Первично-множественные раки (сочетание рака кожи и губы с другой злокачественной патологией — раком молочной железы, легкого, прямой кишки и т. д.)	205	93	112
Итого	2 742	1 204	1 538

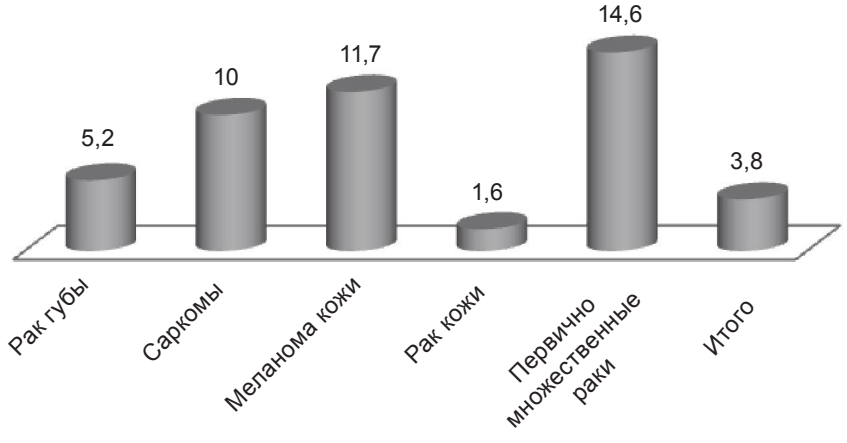
При отслеживании судьбы этой категории больных важное значение имел месячник патронажа, проведенный по указанию руководства республики. На основании приказа Министерства здравоохранения РУз от 22.02.2016 г. № 86 март был объявлен месяцем активного посещения на дому учетных больных с социально значимыми заболеваниями, в том числе онкологических. В свете решения этого вопроса с учета сняты 506 больных в результате миграции населения за последние 10 лет (в основном лица с этнически белой кожей — русские, украинцы, евреи и т. д.). При этом судьба этих больных продолжает отслеживаться по Канцер-регистру. Для данного исследования это немаловажно, так как интерес представляет не столько территориальное распределение онкозаболевания к моменту исследования, а его частота в популяции за 10 лет (2006–2016 гг.).

В ходе исследования у 2 742 больных отслежена судьба с 5-летней выживаемостью и годичной летальностью. Установлено:

Локализация	Всего	Годичная летальность	%
Рак губы (верхней и нижней)	115	6	5,2
Саркомы производных кожи (дерматосаркомы, саркома Капоши, трихосаркома)	30	3	10,0
Меланома кожи (пигментная и беспигментная)	266	31	11,7
Рак кожи (туловища, головы/шеи, конечностей)	2126	33	1,6
Первично-множественные раки (сочетание рака кожи и губы с другой злокачественной патологией — раком молочной железы, легкого, прямой кишки и т. д.)	205	30	14,6
Итого	2742	103	3,8

Грозные цифры годичной смертности высоки, как и ожидалось, среди агрессивных саркаматозных патологий: при саркоме производных кожи каждый 10-й больной умирал в течение года. При меланоме этот показатель оказался еще выше: 11,7 % первичных больных меланомой умирали, не прожив и года. Одногодичная летальность при раке кожи составила 1,6 %. Однако при анализе данных было выявлено, что истинной причиной смерти у больных пожилого (более 72 лет) и старческого (более 80 лет) возраста оказалась преимущественно сердечно-сосудистая недостаточность. Раковое поражение кожи, как таковое, не повлияло на длительность жизни этих больных.

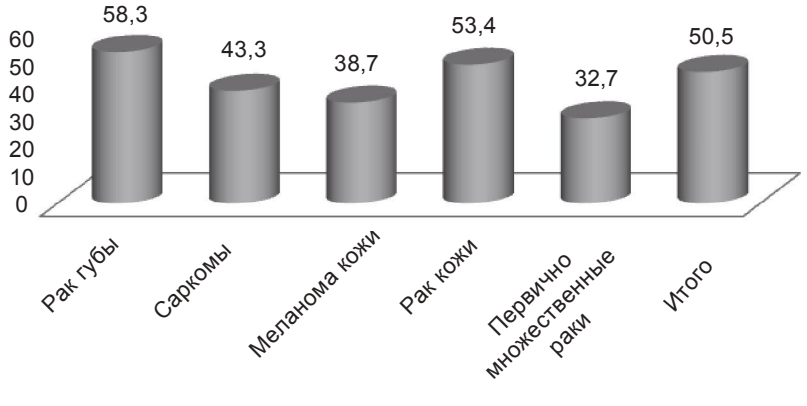
Годичная летальность



При изучении такого благоприятного признака, как 5-летняя выживаемость, отмечена зеркально-противоположная ситуация:

Локализация	Всего	5-летняя выживаемость	%
Рак губы (верхней и нижней)	115	67	58,3
Саркомы производных кожи (дерматосаркомы, саркома Капоши, трихосаркома)	30	13	43,3
Меланома кожи (пигментная и беспигментная)	266	103	38,7
Рак кожи (туловища, головы/шеи, конечностей)	2126	1135	53,4
Первично-множественные раки (сочетание рака кожи и губы с другой злокачественной патологией — раком молочной железы, легкого, прямой кишки и т. д.)	205	67	32,7
Итого	2742	1385	50,5

5-летняя выживаемость, %



При этническом анализе выделенного контингента установлено, что наибольшая заболеваемость раком кожи отмечена у лиц с белой кожей.

Перечень национальностей, отнесенных к этнически темной коже	**Перечень национальностей, отнесенных к этнически светлой коже**
Буряты, дунганы, иранцы, киргизы, туркмены, удмурты, цыгане, башкиры, турки, чуваши, азербайджанцы, уйгуры, таджики, казахи, узбеки	Греки, поляки, белорусы, мордва, немцы, корейцы, евреи, армяне, украинцы, татары, русские
691 (из них узбеков — 650)	2 051 (из них русских — 1 633)
Всего 25,2 % (из них узбеков — 23,7 %)	Всего 74,8 % (из них русских — 59,5 %)

По данным Канцер-регистра, в 2015 г. диагноз «Злокачественное заболевание кожи и губы» установлен 152 больным (И.П. — 6,4), из них на базе ТашГОД пролечены 129 больных. При анализе стадийности установлено:

Нозология	**Клиническая стадия**	**tnm**	**Кол-во**
Рак губы, в том числе:			7
	I		
	II	$T_2N_0M_0$	4
	III	$T_3N_0M_0$	1
	IV	$T4N_XM_0$	2
Саркомы производных кожи (дерматосаркомы, саркома Капоши, трихосаркома),			4
в том числе:			
	I		
	II	$T_2N_0M_0$	1
	III	$T_3N_0M_0$	
	IV	$T4N_XM_0$	3
Меланома кожи (пигментная и беспигментная),			41
в том числе:			
	I	$T_1N_0M_0$	3
	II	$T_2N_0M_0$. $T_3N_0M_0$.	18
	III	$T_3N_1M_0$. $T_3N_2M_0$	13
	IV	$T4N_XM_0$ $T_{любое}N_{любое}M_1$	7
Рак кожи (туловища, головы/шеи, конечностей),			90
в том числе:			
	I	$T_1N_0M_0$	28
	II	$T_2N_0M_0$	52
	III	$T_3N_0M_0$ $T_4N_0M_0$	7
	IV	$T_{любое}N_{любое}M_1$	3
Первично-множественные раки (сочетание рака кожи и губы с другой злокачественной патологией — раком молочной железы, легкого, прямой кишки и т.д.)			10
Итого			152

Большие цифры онкозаболеваемости данной патологией подразумевают, в свою очередь, высокие цифры обратившихся в поликлинику ТашГОД с доброкачественными опухолевыми процессами. За 2015 г. доброкачественными и злокачественными заболеваниями кожи проконсультированы 1 150 больных. Среди них РК установлен у 116, фибропапиломы — у 142, пигментный невус — у 151 и т. д.

Лечение опухолевой патологии кожи требует дифференцированного подхода. По данным Канцер-регистра, завершили лечение 102 больных.

Метод лечения	Всего пролечено	
	абс.	%
Близкофокусная терапия	55	53,9
Комбинированная комплексная терапия	29	28,4
Криодеструкция	2	2,0
Хирургическое лечение	16	15,7
Итого	102	100,0

ВЫВОД

1) По анализу данных Канцер-регистра можно сказать о влиянии этнического фактора на заболеваемость раком кожи — 74,8 % зарегистрированных больных с этнически белой кожей;

2) отмечена корреляция с мировыми данными об агрессивном течении саркоматозных и меланоматозных поражений кожи, существенно сокращающих продолжительность жизни;

3) в лечении злокачественных заболеваний кожи и губы в ТашГОД используется весь спектр лечебных подходов, обеспечивающих высокие цифры выживаемости при несаркаматозных их поражениях в то же время при саркоматозных и меланоматозных опухолях кожи эти цифры не столь высоки вследствие запоздалой диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hunter Shain, Boris C. Bastian. From melanocytis to melanoma // Nature Reviews Cancer. 2016. P. 345–358.
2. Госотчетность Ташкентского городского онкологического диспансера за 2005–2016 гг.
3. Costin G.E., Hearing V.J. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress // FASEB J. 2007. Vol. 21. P. 976–994.
4. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология. Учебник. 2010. С. 651–667.
5. Юлдашева Д.Ю., Гафур-Ахунов М.А. Состояние онкологической службы г. Ташкента. Сборник трудов III Конгресса онкологов Узбекистана. — Ташкент. С. 62.

УДК: 616.61-002-022.7:616.98:579.882.1:612.017.1-085.281

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «ЦЕЛАГРИП» НА СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ УРЕАПЛАЗМОЗОМ И ХЛАМИДИОЗОМ

Б.Ш. ФАТТАХОВ, У.Ю. САБИРОВ, А.М. АБИДОВ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МР РУз

ХУЛОСА

УРОГЕНИТАЛ УРЕАПЛАЗМОЗЛИ ВА ХЛАМИДИОЗЛИ БЕМОРЛАРДА ЦЕЛАГРИПНИНГ ИММУН ТИЗИМИ ҲОЛАТИГА ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ

Б.Ш. Фаттахов, У.Ю. Сабиров, А.М. Абидов

Мақолада урогенитал уреаплазмоз ва хламидиозли беморларда маҳаллий препаратлардан бўлмиш ЦелАгрипнинг иммун тизимига таъсири илмий тадқиқодлар натижаси келтирилади.

Калит сўзлар: урогенитал уреаплазмоз, хламидиоз, ЦелАгрип, иммун тизими, зардоб иммуноглобулинлар.

sUmmary

st UDying of infl Uence of tselagrip on the con Dition of imm Une system at patients WITH UROGENITAL UREAPLASMOSIS AND CHLAMYDIOSIS

B.Sh. Fattakhov, U.Yu. Sabirov, A.M. Abidov

Scientific researches on studying of influence of a domestic preparation of Tselagrip on a condition of immune system at patients with urogenital ureaplasmosis and chlamydiosis are given in article.

Keywords: urogenital ureaplasmosis, chlamydiosis, Tselagrip, immune system, serumal immunoglobulins.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «ЦЕЛАГРИП» НА СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ УРЕАПЛАЗМОЗОМ И ХЛАМИДИОЗОМ

Б.Ш. Фаттахов, У.Ю. Сабиров, А.М. Абидов

В статье приведены научные исследования по изучению влияния отечественного препарата «ЦелАгрип» на состояние иммунной системы у больных урогенитальным уреаплазмозом и хламидиозом.

Ключевые слова: урогенитальный уреаплазмоз, хламидиоз, «ЦелАгрип», иммунная система, сывороточные иммуноглобулины.

Инфекции, передающиеся половым путем, являются важной медико-социальной проблемой в большинстве стран мира, а в некоторых странах приобрели характер эпидемии. Сведения об урогенитальных инфекциях и их осложнениях за последние годы существенно изменились и расширились. В настоящее время с этими инфекциями связывают не только заболевания мочеполовых органов, глаз, суставов, но и респираторные нарушения и ряд системных проявлений [2, 4, 8, 10].

Уретриты различной этиологии относятся к самым распространенным заболеваниям, передающимся преимущественно половым путем. Установлено распространение хламидийной и уреаплазменной инфекций у мужчин и женщин активного полового возраста, чаще всего у лиц 20–45 лет [6, 9].

Наряду с разнообразием клинического течения уреаплазменные и хламидийные инфекции урогенитального тракта оказывают определенное влияние на иммунную систему организма. Внедрение в организм инфекций, независимо от этиологии заболевания, сопровождается возникновением общих и местных изменений. Установлено, что у больных воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, обусловленными урогенитальным уреаплазмозом и хламидиозом, отмечается снижение функциональной активности клеточного и активация гуморального звеньев иммунитета [1, 3, 7].

Несмотря на разработку новых лекарственных препаратов и создание на их базе современных подходов к лечению больных инфекциями урогенитального тракта, наблюдаются случаи неэффективной терапии, рецидивов заболевания, побочных действий препаратов. В этой связи исследование состояния иммунной системы у больных урогенитальным уреаплазмозом и хламидиозом и разработка новых методов лечения данной патологии являются актуальной проблемой дерматовенерологии.

Цель исследования. Изучение влияния отечественного препарата «ЦелАгрип» на состояние иммунной системы у больных урогенитальным уреаплазмозом и хламидиозом.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 44 больных обоего пола в возрасте от 19 до 35 лет. У 25 больных диагностирован урогенитальный уреаплазмоз, у 19 — хламидиоз. Контрольная группа состояла из 17 практически здоровых лиц.

Оценку состояния общего иммунитета проводили с использованием моноклональных антител методом розеткообразования согласно рекомендациям Института иммунологии АН РУз [5], идентифицируя CD3 — для рецепторов, Т — лимфоцитов, CD4 — Т-хелперов, CD8 — Т-супрессоров и CD19 — В-лимфоцитов. Количественное определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов проводили методом радиальной иммунодиффузии по Mancini G. [11].

Для коррекции выявленных нарушений в иммунной системе использовали отечественный иммунокорригирующий препарат «ЦелАгрип».

Основным механизмом действия ЦелАгрипа является способность индуцировать продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках.

Препарат назначали по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5 дней. Результаты исследования статистически обрабатывали с помощью стандартных методов вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента по прикладной программе «Excel-Office-2010» на компьютере Pentium IV.

Результат исследования. Анализ состояния иммунной системы показал (табл. 1), что у больных урогенитальным уреаплазмозом и хламидиозом до начала лечения со стороны клеточного звена иммунной системы отмечено снижение относительного количества CD3- и CD4-клеток в 1,2 раза и повышение процентного содержания CD8-клеток в 1,1 раза.

Анализ состояния гуморального звена иммунитета показал, что у больных при данных патологиях относительное число CD19-клеток повышается в 1,3 раза по отношению к данным группы контроля.

При исследовании концентрации сывороточных иммуноглобулинов выявлено, что у больных наблюдалось достоверное снижение уровня IgA ($p < 0,05$), повышение IgG ($p < 0,05$), а содержание IgM оставалось на уровне контроля.

Таблица 1

Показатели иммунной системы у больных урогенитальным уреаплазмозом и хламидиозом (M±m)

Показатели иммунитета	Контрольная группа, *n*=17	Больные уреаплазмозом, *n*=25	Больные хламидиозом, *n*=19
CD3, %	58,65±0,81	51,04±0,54*	51,29±0,75*
CD19, %	16,59±0,41	22,21±0,47*	22,14±0,55*
CD4, %	38,59±0,38	31,28±0,52*	31,02±0,49*
CD8, %	18,70±0,47	21,08±0,45*	21,36±0,48*
IgA, г/л	2,35±0,05	2,04±0,04*	2,13±0,05*
IgM, г/л	1,41±0,06	1,51±0,04	1,56±0,05
IgG, г/л	12,11±0,31	18,12±0,54*	18,47±0,54*

*Достоверность данных по отношению к контролю ($p<0,05$).

Полученные данные свидетельствуют, что у больных урогенитальным уреаплазмозом и хламидиозом наблюдается нарушение в работе иммунной системы, выражающееся дисбалансом как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы.

Далее было изучено влияние отечественного препарата «ЦелАгрип» на состояние иммунной системы у исследуемых больных.

С этой целью больные были разделены на две группы: первая группа сравнения (21 больной) получила традиционное лечение антибиотиками, витаминами, биогенными стимуляторами и местно — 0,25 % азотнокислым серебром в виде инстилляции; вторая группа (23 больных) наряду с традиционной терапией принимала препарат «ЦелАгрип» (табл. 2).

Таблица 2

Влияние применяемых методов лечения на показатели системы иммунитета у больных урогенитальным уреаплазмозом и хламидиозом (M±m)

Показатели иммунитета	Урогенитальный уреаплазмоз		Урогенитальный хламидиоз	
	Методы лечения			
	традиционное, *n*=12	комплексное, *n*=13	традиционное, *n*=9	комплексное, *n*=10
CD3, %	51,25 ± 0,60 / 53,75 ± 0,78	50,87 ± 0,97 / 56,86 ± 0,42**	50,50 ± 0,94 / 53,20 ± 0,76	51,88 ± 0,97 / 56,78 ± 0,68**
CD19, %	22,50 ± 0,66 / 20,08 ± 0,54	22,12 ± 0,85 / 18,14 ± 0,35**	23,40 ± 1,69 / 20,20 ± 0,96	21,44 ± 1,12 / 17,07 ± 0,94**
CD4, %	30,33 ± 0,85 / 34,42 ± 0,58*	32,16 ± 0,78 / 35,98 ± 0,47**	29,30 ± 0,83 / 34,20 ± 0,93*	32,54 ± 0,87 / 36,65 ± 0,92**
CD8, %	21,92 ± 0,93 / 19,00 ± 0,51*	20,68 ± 0,57 / 18,42 ± 0,49*	21,20 ± 1,16 / 19,10 ± 0,72*	21,76 ± 0,78 / 17,61 ± 0,56*
IgA, г/л	1,97 ± 0,08 / 1,90 ± 0,07	2,12 ± 0,06 / 1,84 ± 0,06	1,90 ± 0,06 / 1,92 ± 0,06	2,15 ± 0,06 / 1,95 ± 0,05
IgM, г/л	1,62 ± 0,08 / 1,45 ± 0,04	1,52 ± 0,05 / 1,43 ± 0,05	1,42 ± 0,09 / 1,29 ± 0,07	16,68 ± 0,92 / 14,26 ± 0,58
IgG, г/л	18,77 ± 0,63 / 16,11 ± 0,74	17,44 ± 0,96 / 15,88 ± 0,64	20,56 ± 0,79 / 18,47 ± 0,72	16,68 ± 0,92 / 14,26 ± 0,58

Примечание: в числителе — данные до лечения;
в знаменателе — данные после лечения;
p — достоверность данных по сравнению с показателями до лечения.
*$p<0,05$; **$p<0,01$.

Результаты исследования показали, что у больных урогенитальным уреаплазмозом и хламидиозом после традиционной терапии отмечалась склонность к увеличению относительного количества CD3-клеток по сравнению с данными до лечения ($p>0,05$).

Изучение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов свидетельствовало, что у больных данных групп после лечения наблюдалось достоверное увеличение относительного количества CD4-клеток и снижение содержания CD8-клеток по отношению к данным до лечения ($p<0,05$).

При исследовании состояния гуморального звена иммунитета после лечения отмечено снижение процентного содержания CD19-клеток, однако оно было статистически недостоверным.

Концентрация в крови иммуноглобулинов трех классов — IgA, IgM и IgG была склонна к снижению по сравнению с данными до лечения ($p>0,05$). Несмотря на положительные сдвиги в иммунной системе у больных показатели гуморального звена иммунитета после окончания лечения остались ниже данных практически здоровых лиц.

Следовательно, полученные данные свидетельствуют, что на фоне традиционной терапии у больных урогенитальным уреаплазмозом и хламидиозом со стороны иммунной системы отмечаются некоторые положительные сдвиги в сторону восстановления, однако выявленный дисбаланс в иммунной системе сохраняется.

При использовании разработанного нами метода терапии по сравнению с традиционным лечением в иммунной системе больных отмечалось более выраженное восстановление выявленного дисбаланса. После окончания комплексной терапии у больных отмечалось достоверное повышение относительного количества CD3-и CD4-клеток ($p<0,01$) и снижение содержания CD8-клеток ($p<0,05$).

Изучение состояния гуморального звена иммунитета показало, что под влиянием комплексной терапии наблюдалось статистически достоверное снижение относительного содержания CD19-клеток по сравнению с показателями до лечения ($p<0,01$).

Уровень IgA и IgG в сыворотке крови был склонен к снижению по сравнению с данными до лечения ($p>0,05$), а концентрация IgM оставалась на уровне данных до лечения.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что разработанный нами комплексный метод терапии больных урогенитальным уреаплазмозом и хламидиозом способствует более выраженному восстановлению выявленных нарушений в иммунной системе организма. Отечественный препарат «ЦелАгрип» оказывает положительный терапевтический эффект при лечении больных урогенитальным уреаплазмозом и хламидиозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абидов А.М., Алимухамедова Ю.А., Исроилов Х.Т. Различные лабораторные методы исследования в диагностике урогенитального хламидиоза // Актуальные проблемы дерматовенерологии. Сборник трудов научно-практической конференции дерматовенерологов. 2001. С. 46–47.
2. Арифов С.С., Курбанов Д.Д., Хасанова М.А. Ровамицин в лечении больных хламидиозом // Новости дерматологии и венерологии. 1999. № 3. С. 60–61.
3. Базарный В.В., Левчик Н.К. Особенности клеточного иммунитета больных урогенитальным хламидиозом в зависимости от уровня поражения половых путей // Иммунология. 2001. № 3. С. 45–46.
4. Евсюкова И.И., Королева Л.И. Актуальные проблемы диагностики и лечения внутриутробной хламидийной инфекции // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Спиранского. 2003. № 2. С. 82–87.
5. Залялиева М.В. Методы оценки субпопуляций лимфоцитов периферической крови у человека. Методические рекомендации. — Ташкент. 2004. 15 с.
6. Мавров И.И. Влияние на репродуктивную способность урогенитальной хламидийной и уреаплазменной инфекций // Актуальные вопросы бесплодного брака, обусловленного БППП. Тезисы докладов. — Свердловск. 1994. С. 71.
7. Миколаускас В.П. Исследования клеточного иммунитета у больных урогенитальным хламидиозом // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 4. С. 36–38.
8. Солиев Т.С., Порсохонова Д.Ф., Курбанов Д.Д., Алимов Б.Д. Значение хламидийной и уреамикоплазменной инфекций в развитии репродуктивных и висцеральных нарушений // Медицинский журнал Узбекистана. 2004. № 3. С. 117–119.
9. Титова Т.М., Карпухин И.В., Ли А.А., Семенова Е.В. Комплексное применение антибиотиков, иммуномодуляторов и физиотерапии при урогенитальных инфекциях у мужчин // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 1999. № 1. С. 45–47.
10. Hurwitz H. A gold standard of treatment and cure for chlamydia // Manag. Care Q. 2003. Vol. 11. № 3. P. 8–10.
11. Mancini I., Carbonara A.O., Aeromans J.F. Immunochemical guantiration of antigen by single radial immunodiffusion // Immunochemistry. 1965. №2. P. 235–248.

УДК:616-003.92-08-084

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОЖОГОВЫХ И КОСМЕТИЧЕСКИХ РУБЦОВ

А.Б. РАХМАТОВ, И.Р. РАХИМОВ, Д.Т. РАВШАНОВА, О.А. ХУЖАМБЕРДЫЕВ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз;
Самаркандский областной кожно-венерологический диспансер

ХУЛОСА

КУЙГАНДАН КЕЙИНГИ ВА КОСМЕТИК ЧАНДИКЛАРНИ ДАВОЛАШ ЗАМОНАВИЙ МУАММОЛАРИ

А.Б. Рахматов, И.Р. Рахимов, Д.Т. Равшанова, О.А. Хужамбердыев

Чандикларни келиб чикиш муаммолари ва даво чоралари куриб чикилмокда. Учокларда термометрия утказиш клиник бахолашини белгилайди. «Contratubex» гелини куллаш мавкадга мувофиклигини курсатган.

Калит сўзлар: чандиклар, клиника, даволаш, олдини олиш.

sUmmary

NEW ASPECTS OF TREATMENT OF AFTER BURN AND COSMETOLOGICAL SCARS

A.B. Rakhmatov, I.R. Rakhimov, D.T. Ravshanova, O.A. Khujamberdiev

Here will be discussed problems of forming and treatment of scars. Distinguishes clinical aspects of providing thermometry with sources. Also, indicates useful sides of using «Contractubex» on this kind of diseases.

Keyword: scars, clinics, treatment, prophylaxis**.**

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОЖОГОВЫХ И КОСМЕТИЧЕСКИХ РУБЦОВ

А.Б. Рахматов, И.Р. Рахимов, Д.Т. Равшанова, О.А. Хужамбердыев

В статье рассматриваются проблемы формирования и лечения рубцов. Отмечается клиническая ценность проведения термометрии с очагов. Указывается целесообразность использования геля «Contractubex».

Ключевые слова: рубцы, клиника, лечение, профилактика.

Одна из задач реконструктивной и пластической хирургии — лечение и восстановление поврежденных форм и функций кожи. В ней после хирургического лечения глубоких и при поверхностных ожогах развиваются процессы, которые ведут к серьезным изменениям в свежих рубцах [4, 6]. Это меньше отмечается при хирургическом лечении ожогов и более — при спонтанной эпителизации. Само повреждение тканей, зачастую сопровождаясь неадекватной их васкуляризацией, значительно изменяет репаративные возможности, приводя к образованию «проблемных» ран. Такой неправильный процесс заживления возможен даже после незначительной травмы [1, 3]. Несмотря на прогресс хирургии, ее использование в лечении рубцов не всегда эффективно, консервативная же терапия основана на использовании кортикостероидных препаратов в различных формах, ферментов, дорогостоящих силиконсодержащих материалов [4, 5, 6] или широко используемого геля «Contractubex» [2].

Цель исследования. Составление алгоритма использования различных наружных средств при лечении свежих рубцов.

Материал и методы исследования. В течение нескольких лет проводилось обследование и лечение больных с перенесенными термическими поражениями и хирургическими вмешательствами, которые в последующем привели к появлению гипертрофических или келоидных рубцов. Под наблюдением находились 12 пациентов в возрасте от 20 до 30 лет. В лечении свежих рубцов после перенесенных ожогов и косметических операций был использован гель «Contractubex». Зачастую инволюция рубца задерживается за счет сохраняющихся явлений дерматита или же паратравматической экземы. С целью коррекции тканевого проявления эндотоксического действия триггеров воспаления в кожном рубце был использован крем «Санакут». Все больные были распределены на две группы: 1-я группа (6 пациентов)

получала только гель «Contractubex» 2 раза в день в течение 3–12 месяцев; больные 2-й группы (6 пациентов) использовали в начале крем «Санакут» 2 раза в день в течение 10–20 дней, затем переходили к применению геля «Contractubex» в сроки от 3 до 12 месяцев. Пациенты находились под наблюдением в течение года и результаты катамнестически сравнивали при ежемесячном осмотре. Аллергических реакций во время наружного лечения не наблюдалось.

В обеих группах учитывались следующие характеристики рубца: размер (см²), высота (см), мягкость и эластичность, парестезии, а также наличие зуда, температура кожи, характер нарушений функции после эпителизации. У пациентов со свежими и эпителизировавшимися ожогами оценивали вид и динамику развития рубца. Температуру с очагов поражений измеряли инфракрасным термометром «Actiwave TS-10» (Тайвань).

Результаты исследования. В 1-й группе эпителизация была достигнута в традиционные сроки, как и при использовании других известных средств. Однако сформировавшиеся рубцы отличались значительно большей эластичностью, практически полной подвижностью, сохраняемой в функционально активных зонах около крупных суставов. Рубцы были скорее розовыми, нежели красноватыми, а их инволюция наступала быстрее. Пациенты со свежими гипертрофическими рубцами (один месяц или менее после эпителизации) испытывали зуд, уменьшавшийся после применения геля. Через 2–3 месяца цвет рубцов изменялся от интенсивно красного до розового. Первичная отечность и напряженность рубца, сосудистое инъецирование заметно уменьшались примерно через 1,5–2 месяца с момента начала использования геля.

Во 2-й группе поочередно были использованы два наружных средства (крем «Санакут» и гель «Contractubex»), что способствовало уменьшению площади рубца на 10–20 %, а высота рубца с 0,6 см в среднем уменьшалась на 0,2 см. Через 1,5–2 месяца лечения практически исчезли субъективные ощущения. По всей вероятности, использование мощного противовоспалительного, антимикотического и антибактериального средства в начале лечения приводит к устранению воспалительной инфильтрации и провоцирующих бактериальных и микогенных сенсибилизаторов, что в дальнейшем значительно улучшает регресс возникающих рубцовых изменений. Как правило, на поверхности рубцов наблюдаются явления шелушения, инъецирование микрососудистой сетью и другие проявления. Интенсивность цвета рубца начала меняться к концу 6–8 недели, эластичность и мягкость изменялась к 12–16 неделям терапии. Клинических проявлений аллергических дерматозов при подобном подходе не наблюдалось ни у одного пациента, а имевшиеся признаки купировались.

У пациентов обеих групп была оценена температура кожи в начале и в конце курса терапии. Важно отметить, что температура кожи в зоне эпителизации и свежих рубцах была выше, чем в интактных областях. Средняя температура при первом измерении составляла 37,2±0,17°С, после 40–45-дневного курса лечения температура кожи у больных 2-й группы в среднем нормализовалась до 36,6°С ($p<0,05$). У пациентов 1-й группы температура кожи в очагах поражения сохранялась повышенной несмотря на проводимую терапию ($p>0,05$)и особенно при наличии келоидных рубцов.

ВЫВОД

1. Тактика лечения раны всегда влияет на формирование послеожоговых рубцов и требует комплексного подхода с использованием всего арсенала средств — физиотерапии, компрессии, местного лечения. Профилактика патологического рубцевания должна начинаться в острой стадии травмы.

2. Комплексное использование геля «Contractubex» дает хорошие результаты заживления в процессе лечения и профилактики послеожоговых рубцов. Препарат следует назначать как можно раньше — до полной эпителизации или немедленно после закрытия раны.

3. Для достижения хорошего клинического эффекта лечение нужно проводить в течение всего цикла формирования рубцов.

4. Проведение термометрии с очагов поражения позволяет прогнозировать формирование и течение различных рубцов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воздвиженский С.И., Ямалутдинова А.А., Будкевич Л.И., Шмелькин Б.В. Опыт применения отечественного гелевого покрытия «Эласто-дерм» с целью профилактики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов. Материалы международной конференции. — С-Пб. 2002. С. 413–414.
2. Саядян Х.С. Специфическое средство для лечения рубцов. Контрактубекс. Консервативное лечение рубцов. Материалы международной конференции. — Москва. 2000. С. 4–5.
3. Ямалутдинова А.А., Будкевич Л.И., Герасимова Т.В., Шмелькин Б.В. Использование отечественного силиконового геля «Эластодерм» у детей с послеожоговыми рубцами и контрактурами. Материалы научной конференции. «Актуальные проблемы травматологии и ортопедии». — Новгород. 2001. С. 284–285.
4. Ahn S.T., Monato W.W., Mustoe T.A. Topical silicone gel for the prevention and treatment of hypertrophic scars. // Arch. Surg. 1991. Vol. 126. № 4. P. 499–504.
5. Gibbons M., Zucker R., Brown M. Experience with silastic (silicone) gel sheeting in pediatric scarring. // J. Burn. Care Rehabil. 1994. Vol. 15. № 1. P. 69–73.
6. Perkins K., Davey R.B., Wallis K.A. Silicone gel: a new treatment for burn scars and contractures. // Burns. 1982. Vol. 9. P. 201–204.

УДК: 616.5: 616.36: 615.015-053.2

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

Ш.М. КАБУЛОВ., Ш.Б. ТУРСУНОВ., Н.Ш. КАБУЛОВ., Н.Б. ХОДЖАЕВА, У.Б. НУРМАТОВ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии Мз РУз;
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Мз РУз

ХУЛОСА

КАТТАЛАР ВА БОЛАЛАРДАГИ ТЕРИ КАСАЛЛИКЛАРИДА КОМПЛЕКС ДАВО ТАРКИБИДА ГЕПАТОПРОТЕКТОР ДОРИ-ВОСИТАЛАРИНИНГ ҚЎЛЛАНИЛИШИ

Ш.М. Кабулов., Ш.Б. Турсунов., Н.Ш. Кабулов., У.Б. Нурматов

Ушбу мақолада организмдаги метаболик жараёнларини яхшилаш хусусиятига эга гепатопротектор дори воситаларини катталар ва болалардаги тери касалликларида комплекс даво таркибида қўлланилиши таърифланган.

sUmmary

the U sage of hepatoprotective me Dicines in the comple X therapy of skin D iseases in a DUlts an D in chil Dren

Sh.M. Kabulov, Sh.B. Tursunov, N.Sh. Kabulov, U.B. Nurmatov

In this article the usage of hepatoprotective medicines, what impravs the metabolic processes in organism, in the complex therapy of skin (dermatologic) discases in adults and in children is describet.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

Ш.М. Кабулов., Ш.Б. Турсунов., Н.Ш. Кабулов., У.Б. Нурматов

В статье описано применение при кожных заболеваниях у взрослых и детей в составе комплексной терапии гепатопротекторных препаратов, которые улучшают метаболические процессы в организме.

Как известно, печень вовлечена во многие происходящие в организме процессы и ее повреждения вызывают серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты.

Гепатопротективные средства улучшают метаболические процессы в печени, повышают ее устойчивость к патогенным воздействиям, ускоряют восстановление ее функции при различных заболеваниях, а также влияют на образование желчи и ее эвакуацию, осуществляют защитные функции в отношении гепатоцитов, тем самым препятствуют развитию холлелитиаза и улучшают пищеварение.

При кожных заболеваниях гепатопротективный эффект в той или иной степени могут оказывать различные фармакологические средства, улучшающие метаболические процессы в организме, в том числе витамины, средства, ингибирующие перекисное окисление липидов, а также обладающие антигипоксической активностью.

В настоящее время значительное внимание уделяют применению некоторых гепатопротективных препаратов при кожных заболеваниях, в частности, содержащих эссенциальные фосфолипиды, с преимущественным детоксицирующим действием, группы витаминов, а также фитокомплекс Ходжиметова.

Эссенциале: капсулы, 300 мг; раствор для инъекций, 5 мл.

Капсулы форте: эссенциальные фосфолипиды (300 мг) + тиамин мононитрат (6 мг) + рибофлавин (6 мг) + пиридоксин гидрохлорид (6 мг) + цианокобаламин (6 мг) + никотинамид (30 мг) + токоферол ацетат (6 мг).

Раствор для инъекций: эссенциальные фосфолипиды (1 мл) + пиридоксин гидрохлорид (50 мг) + цианокобаламин (500 мкг) + натрий нуклеинат (2 мкг) + пантотенат (300 мкг) + никотинамид (5 мг).

Главное действующее вещество препарата — «эссенциальные» фосфолипиды. Витамины, входящие в егоj состав препарата, выполняют функцию коферментов в различных биохимических процессах, оказывают гепатопротективное действие.

Показание: при псориазе.

Применение: в начале лечения желательно комбинировать инъекции с приемом внутрь. По мере улучшения состояния больного лечение можно продолжить только капсулами.

Лечение псориаза с помощью эссенциале следует начинать с 2-недельного приема капсул по 1–2 штуке 3 р/сут., затем проводятся 10 в/в вливаний эссенциале по 5 мл ежедневно и одновременно начинается PUVA-терапия. После вливаний эссенциале следует возобновить прием капсул и продолжать его в течение 2 месяцев.

При наличии противопоказаний к PUVA-терапии можно ограничиться применением эссенциале по проведенной методике, в том числе в сочетании с общепринятыми методами лечения псориаза.

Побочные действия: крайне редко — неприятные ощущения в эпигастральной области, тошнота, аллергические реакции.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Эссливер форте: капсулы, 400 мг.

В составе: эссенциальные фосфолипиды (300 мг) + тиамин мононитрат (6 мг) + витамин B_2 (6 мг) + витамин B_6 (6 мг) + токсоферол ацетат (6 мг) + витамин B_{12} (6 мкг) + никотинамид (30 мг).

Способствует восстановлению клеточных мембран гепатоцитов, улучшает дезинтоксикационную функцию печени, нормализует липидный и жировой обмен, оказывает гепатопротективное действие.

Показание: при псориазе (в составе комбинированной терапии).

Применение: внутрь, во время еды, проглатывая целиком и запивая достаточным количеством воды, по 1–2 кап. 3 раза в день в сутки в течение 2 недель.

Побочные действия: возможны аллергические реакции, чувство дискомфорта в эпигастральной области.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Энтеросгель (полиметилсилоксан): в пакетах по 45, 135, 225, 450, 650 и 900 г.

Фармакологические действия: адсорбирующее, обволакивающее, дезинтоксикационное.

Показание: при диатезе, дерматите, нейродерматите, аллергозах.

Применение: внутрь в промежутках между приемами пищи и медикаментов (за 1,5–2 ч до еды и не ранее чем через 2 ч после еды) до 3 р/сут. Для получения однородной суспензии препарат тщательно растереть по стенкам сосуда в незначительном (до ½ ст. ложки) объеме воды и принимать, запивая водой (можно разжевать и запить водой для удобства проглатывания).

Разовая доза для взрослых и подростков (с 14 лет) — 1 ст. ложка (15 г), для детей от 7 до 14 лет — 1 дес. ложка (10 г), от 2 до 7 лет — 1 ч. ложка (5 г), от 1 до 2 лет — 2 ч. ложки делятся на 3–4 приема, до 1 года — 1 ч. ложка делится на 3–4 приема.

Суточная доза: для взрослых — 45 г., для детей до 7 лет — 15–20 г, курс лечения — 7–14 дней.

При тяжелых формах заболевания в течение первых 3 дней применяется удвоенная доза, в некоторых случаях возможен длительный (более полугода) прием препарата.

Побочные действия: возможно временное (в течение 1–3 приемов) отвращение к приему препарата, усиление тошноты и метеоризма (в таких случаях требуется отмена препарата).

Противопоказание: морфологические изменения в органах пищеварительной системы.

Заксорин (флумецинал): капсулы, 0,1 г, бесцветная масляная масса.

Оказывает гепатопротективное действие при атопическом дерматите и псориазе.

Применение: внутрь, во время и после еды. При хронических заболеваниях взрослым по 0,4–0,6 г (4–6 капсул) 1 раз в неделю или по 0,1 г 3 р/день, курс лечения — 2 недели.

После 2–4-недельного перерыва возможно повторение курса с применением той же дозы или пониженной в зависимости от состояния больного.

При атопическом дерматите у детей препарат назначается по 2 мг/кг в 1–2 приема.

Побочное действие: возможна тошнота.

Противопоказание: индивидуальная непереносимость.

Диалипон: капсулы, 300 мг (1 капсула содержит 300 мг липоевой кислоты); вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза 101, гидроксипропил метилцеллюлоза, аэросил, магния стеарат; раствор для инъекций, 3–10 % или 20 мл (1 мл раствора содержит 30 мг альфа-липоевой кислоты); вспомогательные вещества: N – метилглюкамин, полиэтиленгликоль 300, вода для инъекций.

Влияет на обмен холестерина, принимает участие в регуляции липидного обмена, улучшает функцию печени (вследствие гепатопротекторного, антиоксидантного, дезинтоксикационного действия).

Применение: в комплексной терапии при псориазе, атопическом дерматите, нейродерматите.

Способ применения: препарат применяют в/в взрослым в дозе 10–20 мл/сут., его вводят медленно не более 50 мг/мин. Лучше вводить путем инфузии с физиологическим раствором: 10–20 мл диалипона смешивают с 200–250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят на протяжении 20–30 минут. Инфузионные растворы следует оберегать от света, прикрывая их светозащитными экранами.

В начале курса лечения на протяжении 2–4 недель препарат вводят в/в, затем переходят на поддерживающую терапию лекарственными формами альфа-липоевой кислоты для перорального приема в капсулах в дозе 300–600 мг/сут. 1–3 месяца. Для закрепления эффекта лечения курс терапии диалипона рекомендуется проводить 2 раза в год.

Клинического опыта применения препарата для лечения детей нет.

Побочные действия: иногда после быстрой внутривенной инъекции появляются ощущение тяжести в голове, тошнота, рвота и затруднение дыхания, которые потом быстро исчезают сами; возможны аллергические реакции (крапивница, экзема, петехиальная сыпь), редко анафилактический шок.

Противопоказания: гиперчувствительность к препарату; не рекомендуется назначать препарат детям и женщинам в период беременности и лактации.

Силибинин карсил, **легалон, гепарсил, силимар:** фильм-таблетки, 100 мг; драже, 35 мг; капсулы, 70 мг; сироп, 50 мг.

Относится к группе гепатопротекторов, стимулирует синтез белка и фосфолипидов в поврежденных гепатоцитах, препятствует проникновению в клетки некоторых гепатоксических веществ, не кумулируется в организме.

Показание: при экземе, дерматите (в составе комплексной терапии).

Применение: взрослым — по 70–140 мг 2–3 р/сут; детям — по 30–100 мг 3 р/сут. Сироп следует хранить в хорошо закупоренном флаконе, перед применением тщательно взбалтывать. При назначении больным с сахарным диабетом необходимо учитывать, что в состав сиропа входит сорбит.

Побочное действие: редко — послабляющее действие.

Противопоказания: гиперчувствительность к препарату.

Фитокомплекс Ходжиметова в комплексной терапии при экземе, нейродерматите оказывает гепатопротективное действие, улучшает метаболические процессы в организме, нормализует перекисное окисление липидов, а также способствует уменьшение степени эндогенной интоксикации.

Показание: при экземе, нейродерматите.

Способ применения: 1 пакетик заварить в термосе на 0,5 л кипятка, настоять в течение 1 часа и хранить в термосе в течение дня. Принимать по 80–85 мл 6 раз в день: 3 раза за 20 минут до еды, 2 раза в промежутке между едой и 1 раз за 1 час до сна. Курс лечения — 10 дней.

Побочные действия не выявлены.

Противопоказание: повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Гепатопротективный эффект **группы витаминов** при кожных заболеваниях был подробно описан и напечатан в журнале «Дерматовенерология и эстетическая медицина», № 1. 2015. с. 66–72 и 80–83.

Таким образом, применение вышеперечисленных гепатопротекторов в составе комплексной терапии оказывает положительное действие на клиническое течение при кожных заболеваниях.

Важным фактором является отсутствие выраженной токсичности и уменьшение метаболического синдрома, что улучшает дальнейшее течение кожных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурашидов А.А. Фитотерапия больных экземой. Сборник трудов научно-практической конференции дерматовенерологов. «Актуальные проблемы дерматовенерологии». — Ташкент. 2001. С. 39–40.
2. Бурбелло В.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства. — Москва. 2007. С. 399.
3. Кипнис В.М. Заксорин в комплексной терапии псориаза // Вестник дерматологии. 1991. № 4. С. 47–49.
4. Кац П.С., Мавлянов И.Р., Махкамова Р.К. Клиническая фармакология. Монография. — Ташкент. 2012. С. 307–318.
5. Робетсон Д., Шляковски Н. Справочник педиатра. — Москва. 2009. 612 с.
6. Современные лекарства. Энциклопедический справочник. — Москва. 2006. С. 820–822.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК:616.398-07:616.5

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ПЕЛЛАГРОИДНОГО ДЕРМАТИТА

А.М. АБИДОВ, Г.Р. ИБРАГИМОВА, Б.Ш. ФАТТАХОВ, М.А. НАЗАРОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

ХУЛОСА

ПЕЛЛАГРОИД ДЕРМАТИТНИНГ КЛИНИК ҲОЛАТЛАРИ

А.М. Абидов, Г.Р. Ибрагимова, Б.Ш. Фаттахов, М.А. Назарова

Мақолада пеллагроид дерматит ҳолатининг икки бемор аёл мисолида учраши келтирилган.

Калит сўзлар: пеллагра, этиопатогенез, клиника, даво.

sUmmary

clinical cases ofpellagroi D Dermitis

A.M. Abidov, G.R. Ibragimova, B.Sh. Fattahov, M.A. Nazarova

The cases of pellagroiddermitis in two women are described in this article.

Keywords: pellagra, ethiopathogenez, clinic, treatment.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ПЕЛЛАГРОИДНОГО ДЕРМАТИТА

А.М. Абидов, Г.Р. Ибрагимова, Б.Ш. Фаттахов, М.А. Назарова

В статье описаны случаи пеллагроидного дерматита у двух женщин.

Ключевые слова: пеллагра, этиопатогенез, клиника, лечение.

Пеллагра *(pellagra, pelleagra — грубая, шероховатая кожа)* — заболевание, возникающее в результате недостаточности в организме никотинамида, триптофана, витаминов, относящихся к группе В.

Клинические проявления заболевания впервые описал испанский врач G. Casal в 1735 г., а итальянский врач F. Frappoli назвал болезнь пеллагрой. Обычно количество заболевших пеллагрой увеличивалось после войн и природных катаклизмов, а симптомы чаще обнаруживались именно среди бедных слоев населения. Американский профессор Джозеф Гольдбергер в 1916 г. решил установить, является ли пеллагра инфекционной болезнью или же относится к авитаминозам. Для этого Гольдбергер и 15 его коллег поставили опыт на себе. Они взяли материал от больных пеллагрой (кровь, выделения из носа и рта, кожные чешуйки) и в течение месяца подмешивали себе в пищу. Никто из врачей не заболел пеллагрой, что опровергло мнение об ее инфекционной природе, а чуть позднее врачам удалось найти средство, которое смогло остановить развитие недуга. Им оказалась никотиновая кислота (ниацин), но в те времена она получила наименование «фактор, предупреждающий пеллагру», сокращенно PP. Позднее, в 1937 г., было выяснено, что «фактор PP» — это никотиновая кислота, вещество с витаминоподобными свойствами, которое было получено немецким исследователем-химиком X. Вайделом химическим путем еще в конце XIX в, Пеллагрой болеют все. Описаны случаи и у грудных детей (Voegtlin, Канделаки и др.). Женщины чаще всего болеют в возрасте между 20 и 40 годами.

Характеризуется заболевание своеобразными изменениями кожи, поражением пищеварительного тракта и нервной системы со значительными нарушениями психики (дерматит, диарея, деменция) [1, 2].

Этиология и патогенез. В основе заболевания лежит нарушение обмена веществ, вызванное дефицитом комплекса витамина В, особенно никотиновой кислоты и (или) триптофана эндо-

генного или экзогенного происхождения. Ниацин (витамин B_3) — витаминный ко-фактор, который может поступать с пищей или синтезироваться эндогенным путем из эссенциальной аминокислоты триптофана. Ниацин находится в цельных злаках, обогащенных орехами, хлебобулочных изделиях, молочных продуктах, печенье, мясе, грибах и сушеных бобах. Алиментарный ниацин существует в форме никотинамид динукдеатида (НАД) и NAD PH. НАД и NAD PH гидролизуются в просвете кишечника с формированием никотинамида. Никотинамид может переходить в никотиновую кислоту при помощи кишечных бактерий или абсорбироваться в кровоток. Никотинамид трансформируется в печень, почки и кишечник, где вновь переходит в формы НАД и NAD PH. Значительно часто встречается вторичная пеллагра — болезнь, вызванная нарушением всасывания и усвоения витаминов группы В. Причины вторичной пеллагры разнообразны, но прежде всего это хронические заболевания ЖКТ (нарушение всасывания, холецистит, панкреатит, язвенный колит, лямблиоз и др.), длительное голодание или неполноценное (с избытком углеводов, недостатком белков, овощей, витаминов) питание, алкоголизм, длительное применение медикаментов. Изониазид представляет собой конкурентный ингибитор НАД из-за схожести их структур, он может нарушать функционирование пиридоксина, который необходим для синтеза ниацина из триптофана. Сульфаниламиды и антибиотики, обладая бактериостатическим свойством, препятствуют синтезу никотиновой кислоты бактериями кишечника. Провоцирующим моментом может быть воздействие солнечного света в связи с повышенной фоточувствительностью кожи из-за недостатка никотиновой кислоты и других витаминов группы В. Значение имеют факторы, увеличивающие потребность в никотиновой кислоте (беременность, тяжелый физический труд, переутомление) [2, 5].

Клиника. Заболевание проявляется следующей классической триадой: дерматит, нарушение деятельности ЖКТ (диарея) и нервно-мускульной деятельности (деменция). Большинство случаев заболевания регистрируются в весенне-летний период. Начальные клинические признаки проявляются в виде дерматита на открытых участках тела, на которые падают солнечные лучи. Дерматит проявляется отеком кожи, эритемой, которые имеют резкие и четкие границы. Субъективно больных беспокоит сильный зуд и жжение. Эритема расположена на боковой стороне ладони или стопы, пальцев и кисти, заканчивается прямой линией. Этот клинический симптом напоминает перчатки (симптом «перчатки»). Эритема и граница отекшего очага на коже шеи также несколько возвышается, будто отделяя ее от окружающей кожи (симптом «воротника Козала»). Вновь появившиеся патологические очаги — темно-красные, цвета красной вишни, а старые — бурого, красно-коричневого цвета. Впоследствии в центре патологического очага начинается шелушение, которое продолжается по периферии очага. Кожа сухая, ее поверхность шершавая и атрофированная, постепенно инфильтрируется. Степень выраженности воспаления может быть различной. При более или менее остром течении отчетлив экссудативный компонент, достигающий везикуло-буллезных реакций. Пузыри с прозрачным, реже геморрагическим или гнойным (при инфицировании) содержимым чаще появляются на ногах, чем на руках. На лице высыпания могут располагаться в форме бабочки, быть сходными с себорейным дерматитом, а при наличии помимо эритематозно-сквамозных изменений пузырей, корок, пигментации лицо становится маскообразным («пеллагрозная маска»). Изменения на лице чаще встречаются у женщин и детей, они менее выражены, чем на других участках кожи. Со временем кожа утолщается в четко ограниченные, кератиновые, гиперпигментированные бляшки. На ладонях и стопах могут появляться болезненные трещины, что внешне напоминает гусиную кожу. Желудочно-кишечные симптомы могут являться самыми первыми признаками пеллагры. Язык, словно малина, красного цвета, отечен, на его боковой стороне видны следы зубов. Сосочки языка плоские или целиком исчезают (глоссит). У больных пропадает или уменьшается аппетит, живот болезнен, наблюдается диарея. На поздних стадиях заболевания нарушается нервно-мускульная деятельность, протекая в форме пеллагрозного полиневрита, депрессии, страха и деменции, сопровождающихся парестезией и уменьшением чувствительности кожи. При легком течении болезни, если не выявляются нарушения желудочно-кишечной деятельности, психики больных, болезнь проявляется лишь дерматитом. Это состояние называется пеллагроидной эритемой, или пеллагродермой [1, 3, 4].

Гистопатология. Изменения неспецифичны. Основными являются гиперкератоз, очаговый паракератоз, акантоз, в поздних стадиях истончение мальпигиевого слоя, спонгиоз, образование пузырьков, повышенное содержание пигмента, отек сосочкового слоя дермы, сосудов, преимущественно лимфоцитарная инфильтрация, иногда дегенеративные изменения волокнистых субстанций дермы.

Дифференцировать пеллагру необходимо от фотодерматозов, экземы, нейродермита, порфирии, псориаза, многоформной экссудативной эритемы, кератодермий, микозов стоп.

Лечение. Рекомендуется ежедневный прием 15–20 мг ниацина или около 60 мг экзогенного триптофана. Терапия никотинамидом или никотиновой кислотой в дозе 500 мг в день назначается на несколько недель. Никотинамид более предпочтителен, чем никотиновая кислота, так как последняя часто вызывает головную боль и жар. Нейропсихиатрические симптомы могут

уменьшаться уже спустя 24–48 часов после начала лечения, однако купирование кожных поражений зачастую требует более длительного времени — 3–4 недели. Рекомендуется богатая белками пища [5 ,6].

Приводим наши примеры

Пример 1. Пациентка Р.М., 1977 г.р., проживающая в Джизакской области, 25.02.2016 г. обратилась в консультативную поликлинику.

Жалобы при поступлении: наличие пятнистых темных пятен на коже кистей рук, в области голеностопного сустава, тыльной поверхности обеих стоп и слизистой полости рта. *Субъективно:* болезненность.

Anamnesis morbi: 2 месяца назад больная отметила появление болезненных высыпаний на слизистой полости рта. Свое состояние она связала с переохлаждением и нерациональным питанием. Затем пятнистые высыпания появились на коже рук. 20 января с.г. она обратилась в КВД в Джизаке, где ей было проведено лечение. Эффекта от проведенной терапии не отмечено. В течение последних 3 недель аналогичные пятна появились на коже нижних конечностей и прибавилось недомогание, в связи с чем она обратилась в консультативную поликлинику РСНПМЦ ДиВ.

Anamnesis vitae: росла и развивалась соответственно возрасту и полу в средних условиях. Перенесенные заболевания — грипп, ОРВИ, в 23 года ей была проведена аппендэктомия. Mensis с 15 лет, регулярные, цикл 28 дней, по 3–4 дня, последний mensis отмечает длительностью в месяц. Замужем с 23 лет, беременностей — 4, роды физиологические — 4, имеет 3 детей. Аллергическую реакцию отмечает только на бобовые, не переносит солнечные лучи. Наследственность не отягощена.

Status praesens: общее состояние больной средней тяжести, сознание заторможенное, положение пассивное. Костно-мышечная система без деформаций. Телосложение астеническое, на вопросы отвечает медленно. Дыхание через нос свободное, в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Cor-тоны слегка приглушены, АД — 110/70, Ps — 70 уд./мин. Язык влажный, обложен белым налетом, аппетит отсутствует. Живот мягкий, безболезненный, участвует в дыхании. Печень и селезенка не увеличены, при пальпации безболезненны. Стул склонен к запорам. Диурез регулярный. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон.

Status localis: кожно-патологический процесс носит распространенный, симметричный, воспалительный характер и локализуется на коже кистей рук, тыльной поверхности стоп, голеностопного сустава и на слизистой полости рта (*см. вклейку фото 1, 2, 3*). На коже кистей рук, стоп и тыльной поверхности голеностопного сустава отмечаются эритемы красно-коричневого цвета с резко четкими границами, края которых не возвышаются над уровнем здоровой кожи. Симптом «перчаток» и «сапожек» положительный. На коже сгибательной поверхности кистей рук отмечаются неглубокие линейные трещины по линиям сгиба фаланг от 0,5 до 1 см. На слизистой полости рта в подъязычной области и щек имеются мелкие эрозивные элементы ярко-розового цвета размером с машевое зерно, округлой и овальной формы. Поверхность слизистой и языка покрыта белым налетом. На боковой стороне языка видны следы зубов. Зев слегка гиперемирован, слизистая верхнего неба чистая, в углах рта отмечаются заеды.

Субъективно: болезненность, жжение.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови: Hb — 72 г/л; эритроциты — $3{,}2\times10^{12}$; ЦП — 0,8; тромбоциты — 230; лейкоциты — $6{,}2\times10^{9}$; эоз — 2,5 %; лимфоциты — 37,7 %; моноциты — 9,8 %; СОЭ — 25 мм/ч.

Общий анализ мочи: лейкоциты — 5–6 в п/з.; белок — abs, соли оксалата (+++).

Биохимический анализ крови: глюкоза — 2,8; АлАТ — 20; АсАТ — 29; общий белок — 65 г/л; общий билирубин — 6,2 ммоль/л.

ИФА на ВИЧ: отрицательный.

УЗИ печени, ж/п, селезенки: диффузные изменения паренхимы печени, хронический холецистит.

УЗИ матки и придатков: эхокартина эндоцервицита.

Консультация гинеколога: удаление ВМС.

Результаты ЭКГ: синусовая тахикардия — 100 уд./мин.; хроническая недостаточность кровообращения.

На основе лабораторных исследований больной выставлен диагноз: «*Пеллагроидный дерматит;* соп.: *хронический холецистит*».

Лечение: sol. neuroton, 2,0 ml, в/м, № 10; sol. ac. ascorbinici, 5 %, 2,0, в/м, № 10; sol. ac. nicotinici, в/м, № 12 с ежедневным нарастанием по 0,25–0,5–1,0–2,0–3,0–4,0–5,0–6,0–7,0–7,0–8,0–8,0–9,0; aeviti, 0,2, по 1 табл. 3 р/д, № 7; sol. dialiponi, 300 mg, 10 ml + sol. natriichloridi, 0,9 %,

100 ml, в/в, е/д, № 5; depress по 1 табл. 3 р/д, № 7; наружно: ung. cloveit, 0,05, 2 р/д; methilenicoerulei, 2 %, 2 р/д.

Пример 2. Пациентка Я.Р., 1968 г.р., проживающая в Кумкурганском районе Сурхандарьинской области, в апреле 2016 г. обратилась в консультативную поликлинику.

Жалобы при поступлении: наличие пятнистых высыпаний на коже кистей рук, в области голеностопного сустава, обеих стоп и на лице.

Субъективно: болезненность и жжение при движении.

Anamnesis morbi: считает себя больной с февраля с.г. в связи с появлением пятен на коже рук. Свое состояние связывает с нерациональным питанием. Лечилась у знакомых врачей, принимала: тиосульфат натрия, кальций глюконат в/в, местно — мази «Кловейт», «Дермовейт», «Лоринден». Эффекта от проведенной терапии не отмечала, напротив, появились пятна на коже ног и лице. В связи с ухудшением процесса обратилась в консультативную поликлинику РСНПМЦ ДиВ.

Anamnesis vitae: росла и развивалась соответственно возрасту и полу. Перенесенные заболевания — грипп, ОРВИ. Mensis с 14 лет, регулярные, цикл 28 дней по 3–4 дня, замужем с 20 лет, имеет 3 детей. Аллергические реакции на пищевые продукты и лекарственные средства не отмечены. Наследственность не отягощена.

Status praesens: общее состояние больной удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, костно-мышечная система без деформаций, телосложение астеническое. На вопросы отвечает заторможено. Дыхание через нос свободное, в легких везикулярное дыхание, хрипов нет, cor-тоны ясные. ЖКТ — язык влажный, обложен белым налетом, аппетит сохранен. Живот мягкий, безболезненный, участвует в дыхании. Печень и селезенка не увеличены, безболезненны при пальпации. Стул жидковатый, диурез регулярный. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Сон нарушен.

Status localis: кожно на патологический процесс носит распространенный, симметричный, воспалительный характер (*см. вклейку, фото 4, 5, 6*). Локализуется на коже лица в области нижних век кончике и крыльях носа, подбородке, на коже кистей рук, стоп, голеностопного сустава. Элементами поражения являются эритемы, пузырьки, чешуйки, трещины, геморрагические корки. Эритемы красно-коричневого цвета, с резко четкими границами, края которых незначительно возвышаются над уровнем здоровой кожи за счет отека. Симптомы «перчаток» и «сапожек» положительные. На коже тыльной поверхности голеностопного сустава отмечаются пузырьковые элементы размером с крупную фасоль, содержащие мутную жидкость, на коже правой ноги в области пятки — глубокая линейная трещина размером 3–4 см. Кожа в очагах сухая, шершавая, инфильтрированная, на поверхности отмечаются чешуйки и геморрагические корки.

Субъективно: болезненность, жжение.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови: 31.03.2016: Hb — 82 г/л; эритроциты — $3,6\times10^{12}$; ЦП — 0,8; тромбоциты — 344; лейкоциты — $10,6\times10^{9}$; эоз — 5,6 %; лимфоциты — 22,4 %; моноциты — 8,4 %; СОЭ — 5 мм/ч;

06.04.2016: г. Hb — 71 г\л; эритроциты — 3,3 $3,6\times10^{12}$; ЦП — 0,6; тромбоциты — 388; лейкоциты — $4,7\times10^{9}$; эоз — 2,0 %; лимфоциты — 27,0 %; моноциты — 3,9 %; СОЭ — 5 мм/ч.

Общий анализ мочи: сплошь лейкоциты.

Общий анализ кала: без патологий.

Биохимический анализ крови: глюкоза — 4,1 ммоль/л; АлАТ — 10; АсАТ — 17; общий белок — 53 г/л; общий билирубин — 4,4 ммоль/л.

ИФА на ВИЧ: отрицательный

УЗИ: эхокартина хронического пиелонефрита; хронический холецистит.

Учитывая лабораторные данные, больной выставлен диагноз: *«Пеллагроидный дерматит; соп.: хронический холецистит, хронический пиолонефрит».*

Лечение: sol. ac. nicotinici, 1 %, 1,0, в/м, е/д, по схеме 1,0–2,0–3,0–4,0–5,0–6,0, № 6; sol. neuroton, 2,0, в/м, е/д, № 6; sol. ac. ascorbinici, 5 %, 2,0, в/м, е/д, № 6; fersinoli — по 1 табл. 3 р/д.; vitaxoni 0,5 + sol. lidocaini, 2 %, 2,0, в/м, 2 р/д., № 5; sol. dialiponi 5 %, 10,0 + sol. natriichloridi 0,9 %, 100,0, в/в, капельно, № 5; наружно: ung. cloveiti 0,05 %, 2 р/д.; sol. methilenicoerulei 2 % 2 р/д.

Больная выписалась с клиническим улучшением, ей рекомендовано улучшить рацион питания и дальнейшее наблюдение в КВД по месту жительства.

Описанные клинические случаи указывают, что успех в лечении пеллагроидного дерматита зависит от своевременного установления диагноза и проведения адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арифов С.С. Клиническая дерматология и венерология — Т.: «Voris-nashriyot», 2008. С. 208–210.
2. Студницина А.А., Туранова Н.М. Справочник дерматовенеролога. — М.: «Медицина». 1971. С. 147–148.

3. Каламкарьян А.А. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. — Ереван: «Айастан». 1989. Т. 1. С. 373–377.
4. Фицпатрик Т. и др. Дерматология в клинической практике. Пер. с англ. — М.: «БИНОМ». 2012. Т. 2. С. 1322–1323.
5. Шеклаков Н.Д. Вестник дерматологии и венерологии. 1985. С. 47–50.
6. Павлов С.Т., Шапошников О.К. и др. Кожные и венерические болезни. — М.: «Медицина». 1985. С. 234.

УДК: 616.993.162:616.98:578.828.6-036

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕЧЕНИЯ ЛЕЙШМАНИОЗА ПРИ НАЛИЧИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

З.М. АБИДОВА, И.Р. РАХИМОВ, Н.А. АБДУРАХМАНОВА, Ж.А. АЛИМЖАНОВ, Г.С. БАБАКУЛОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

ХУЛОСА

ЛЕЙШМАНИОЗНИНГ ОИВ ИНФФЕКЦИЯСИ БИЛАН КЕЧИШ КЛИНИК ҲОЛАТИ

З.М. Абидова, И.Р. Рахимов, Н.А. Абдурахманова, Ж.А. Алимжанов, Г.С. Бабакулова

Ушбу клиник ҳолатда лейшманиознинг ОИВ инфекцияси билан бирга кечиши кузатилган.

Калит сўзлар: лейшманиоз, ОИВ.

sUmmary

THE CLINICAL CASE OF FEATURES OF LEISHMANIASIS IN HIV.

Z.M. Abidova, I.R. Rakhimov, N.A. Abdurakhmanova, J.A. Alimjanov, G.S. Babakulova

This article describes a case of features of leishmaniasis in a patient, with HIV infection.

Keywords: leishmaniasis, HIV.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕЧЕНИЯ ЛЕЙШМАНИОЗА ПРИ НАЛИЧИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

З.М. Абидова, И.Р. Рахимов, Н.А. Абдурахманова, Ж.А. Алимжанов, Г.С. Бабакулова

В статье описан случай течения кожного лейшманиоза у ВИЧ-инфицированного больного.

Ключевые слова: лейшманиоз, ВИЧ-инфекция.

Поражение кожи и слизистых оболочек позволяет впервые заподозрить СПИД у многих больных. При этом течение дерматологических болезней у ВИЧ-инфицированных имеет ряд особенностей: заболевания проявляются атипично, имеют тяжелое течение, плохо поддаются лечению [1].

Лейшманиоз — группа антропонозных и зоонозных природно-очаговых заболеваний, вызываемых трансмиссивными паразитами рода «лейшмания».

В настоящее время заболевание имеет глобальное значение во всем мире [2].

Клиника. Выделяют два основных клинико-эпидемиологических варианта кожного лейшманиоза: *антропонозный* (городской, позднозъязвляющийся) и *зоонозный* (сельский, остронекротизирующийся), возбудителей которых рассматривают как самостоятельные виды *Leishmania tropica minor* и *major*.

На месте внедрения возбудителя развивается гранулема — лейшманиома, которая проходит стадию инкубации, пролиферации (бугорок), деструкции (язва) и репарации (рубцевание) [3]. Нередко у взрослых и детей процесс осложняется гнойной инфекцией с развитием флегмоны, рожистого воспаления [4]. При посеве гнойного отделяемого из язв получен рост St. aureus, St. hemoliticus, St. epidermitis, Prot. auroginosa, Micrococcus [5].

К антропонозной форме относится редкая клиническая форма лейшманиоза кожи — люпоидная, или туберкулоидный кожный лейшманиоз (мета-лейшманиоз). Эту форму трудно отличить от обыкновенной волчанки ввиду появления бугорков на рубцах, образовавшихся после регресса лейшманиом или по периферии. Бугорки плоские, едва возвышающиеся над уровнем кожи, буроватого цвета, мягкой консистенции, дающие при диаскопии отчетливый коричневатый цвет

(симптом яблочного желе). Количество бугорков может постепенно увеличиваться, они длительно сохраняются, с трудом поддаваясь лечению. Туберкулоидный лейшманиоз чаще всего локализуется на коже лица и наблюдается в детском и юношеском возрасте. Развитие этой формы лейшманиоза связывают с неполноценностью иммунитета вследствие наличия ВИЧ-инфекции, очагов хронической инфекции, переохлаждения, травмы или возможной естественной суперинфекции.

Дифференциальная диагностика осуществляется с туберкулезной волчанкой, сифилидами вторичного и третичного периода, хронической язвенной пиодермией, злокачественными новообразованиями, саркоидозом.

Основным обоснованием диагноза является пребывание больного в эндемичной зоне и обнаружение в соскобе с краев язв возбудителя — L. Tropica (тельца Боровского), локализующегося в большом количестве, преимущественно в макрофагах. Для диагностики может применяться кожный тест с лейшманином (тест Монтенегро) [4] .

Лечение дерматологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных проводят по общепринятым методикам на фоне антиретровирусной терапии. Однако учитывая тяжесть течения доза препаратов и продолжительность приема могут быть увеличены [1]. Для лечения кожного лейшманиоза применяется глюкантим (60 мг/кг в/м, № 15), секнидазол (500 мг 4 р/сут. в течение 3 недель, затем 2 р/сут. еще 3 недели), а также солюсурьмин, метациклин, доксициклин, антималярийные препараты (в том числе для обрабатывания невскрывшихся лейшманиом); криодеструкция, лазеротерапия, 2–3 % мономициновая мазь [3].

Приводим наш пример

Больной Н., 1970 г.р., житель Сурхандарьинской области, обратился в консультативную поликлинику РСНПМЦ ДиВ с жалобами на болезненные высыпания на коже нижних конечностей.

Anamnesis morbi: считает себя больным в течение 6 месяцев, когда впервые на коже голеностопных суставов обнаружил бугорок. Со временем аналогичные бугорки появились на коже нижней трети голени и правой стопы. По истечении времени бугорки стали изъязвляться, появилось серозно-гнойное отделяемое. Больной обращался в КВД по месту жительства, где ему был назначен антибиотик внутрь, название которого больной указать не смог, тот же антибиотик больной применял наружно в виде порошка, а также крем «Санакут». От проведенной терапии эффекта не отметил. В последующем присоединился отек и появилась сильная боль, в связи с чем больной обратился в РСНПМЦ ДиВ.

Anamnesis vitae: живет в удовлетворительных жилищно-бытовых условиях. Женат, имеет 4 детей. Перенес гепатит А, грипп, ОРВИ. Аллергические реакции на пищевые продукты и лекарства отрицает. Наследственность не отягощена.

Status praesens: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание, cor-тоны ясные, ритмичные. АД — 130/70 мм. рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Стул, диурез регулярные.

Status localis: кожно-патологический процесс носит распространенный, хронический, воспалительный характер и локализуется симметрично на открытых участках кожи, а именно на правом предплечье и нижних конечностях *(см. вклейку, фото 7–9)*. Элементами поражения являются пятна, бугорки, язвы, корочки, чешуйки, рубцы.

На передней и внутренней поверхности правой голени имеются бугорки (лейшманиомы) размером 8–10 мм в диаметре с изъязвлением в центре, покрытые плотно сидящей некротизированной тканью темного цвета в виде черного струпа. Вокруг бугорков имеется инфильтрированный валик синюшно-багрового цвета с шелушащейся поверхностью и склонностью к распаду. На коже голеностопных суставов с обеих сторон имеются крупные язвы с захватом передней и задней поверхности нижней трети голеней и передне-латеральной части стоп размером со взрослую ладонь. Края язв плотные, подрытые, неровные, вокруг язв имеется болезненный мощный ободок инфильтрата застойно-красного цвета с багровым оттенком. Язвы с обильным серозно-гнойным отделяемым, большая часть дна покрыта некротизированной коркой темного цвета. Местами, ближе к периферии очага, просматриваются участки сосочкового разрастания красного цвета, напоминающие симптом «рыбьей икры». Наряду с этим на коже правого предплечья имеется бугорковый элемент размером 2×3 см в диаметре в стадии разрешения, в центре которого просматривается рубцовое изменение кожи. По периферии этого очага кожа гиперпигментирована с признаками среднепластинчатого шелушения.

Область стоп отечная за счет лимфостаза, подвижность голеностопных суставов ограничена. Лимфатические сосуды, отходящие от язвенных очагов, просматриваются и пальпируются в виде плотного тяжа. Симптом «четок» положительный. Субъективно беспокоит болезненность.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови: Hb — 98 г/л; эритроциты — $3,6\times10^{12}$/л; Цп — 0,8; лейкоциты — $4,4\times10^{9}$/л; с/я — 62×10^{9}/л; эоз — $7,7\times10^{9}$/л; лимфоциты — $22,9\times10^{9}$/л; СОЭ — 5 мм/час.

Биохимический анализ крови: общий белок — 78,0 г/л; общий билирубин — 10,4 ммоль/л; связанный — 8,4 ммоль/л, свободный — 2,0 ммоль/л; глюкоза — 5,1 ммоль/л.

Общий анализ мочи: количество — 100,0 мл; цвет светло-желтый, прозрачная; удельный вес — 1012; реакция кислая; белок — (abs); лейкоциты — 1–2 в п/з; оксалаты (+).

ИФА на ВИЧ-инфекцию: положительный.

Иммуноблот: положительно.

Микроскопическое исследование соскоба с поверхности язв: найдены тельца Боровского.

Иммуный статус: Т-лимфоциты — 49 %, В-лимфоциты — 24 %, Т-хелперы — 29 %, Т-супрессоры — 20 %, ЦИК — 25 %.

Лечение: kanomicini 1,0 + sol. natrii chloridi 0,9 % — 4,0, в/м, 2 р/д; sol. acidi ascorbinici 5 % — 2,0, в/м; gozalidoni, 0,1, по 2 табл. 3 р/д; biflorani 400 — 1 табл. 2 р/д; sol. biorani, 2,0, в/м; sol. analgini 50 % — 2,0 + sol. dimedroli 1 % — 1,0 в/м на ночь; наружно: борные примочки; ung. levomicoli, sol. forgals 1:3 аппликации.

По результатам клинико-лабораторных исследований, учитывая анамнестические данные и результаты проведенного лечения, больному выставлен диагноз: *«Лейшманиоз кожи, сельский тип. Бугорковые и язвенные лейшманиомы с лимфангоитами и бугорками обсеменения;* соп.: *ВИЧ-инфекция*».

Больной был выписан на 11-е сутки с клиническим улучшением под дальнейшее наблюдение в КВД по месту жительства.

Описанное клиническое наблюдение представляет интерес для практикующих дерматологов как случай течения кожного лейшманиоза при наличии ВИЧ-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арифов С.С. Клиническая дерматология и венерология. Атлас — Т.: «Voris-nashriyot». 2008. С. 343–344.
2. Кожевников П.В., Добротворская Н.В., Латышев Н.И. Учение о кожном лейшманиозе. — Москва. 1947.
3. Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни. — Москва. 2006. С. 86–87.
4. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни. — Москва. 2005. С. 234.
5. Абидова З.М., Икрамова Н.Д. Заболеваемость и клиническая характеристика больных кожным лейшманиозом в Узбекистане // Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2014. №3.

УДК:616.899.5-053.5-06:616.5-003.871-056.76

СЛУЧАЙ СИНДРОМА ШЕГРЕНА–ЛАРССОНА У 8-ЛЕТНЕЙ ДЕВОЧКИ

Ш.З. МАВЛЯНОВА, З.С. ЮНУСОВА, З.Н. МАВЛЯНОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

ХУЛОСА

8 ЁШЛИ ҚИЗДА НОЁБ ГЕНОДЕРМАТОЗЛАРДАН БИРИ ШЕГРЕН ЛАРССОН СИНДРОМИ ҲОЛАТИ

Ш.З. Мавлянова, З.С. Юнусова, З.Н. Мавлянова

Ушбу ҳолат шахсий амалиётдан олинган бўлиб, мақолада 8 ёшли беморда ноёб генодерматозлардан бири Шегрен-Ларссон синдромининг клиник кечишини ўзига хос хусусиятлари ёритилган.

Калит сўзлар: ихтиоз, паралич, контрактура, қариндош никох.

sUmmary

DESCRIPTION: THE CASE OF A RARE GENODERMATOSIS FOR 8 YEAR OLD GIRL WITH SYMPTOMS OF SJOGREN`S LARSSON SYNDROME

Sh.Z. Mavlyanova, Z.S. Yunusova, Z.N. Mavlyanova

This case was based on individual practice. Moreover, article describes a case of rare genodermatosis that has been observed in 8-year old girl with symptoms of Sjogren`s Larsson and its medical features.

Keywords: ichthyosis, paralysis, contracture, akin to marriage, genodermatosis.

РЕЗЮМЕ

СЛУЧАЙ СИНДРОМА ШЕГРЕНА–ЛАРССОНА У 8-ЛЕТНЕЙ ДЕВОЧКИ

Ш.З. Мавлянова, З.С. Юнусова, З.Н. Мавлянова

В статье описан случай редкого генодерматоза у 8-летней девочки с проявлениями синдрома Шегрена–Ларссона и особенностью его клинического течения.

Ключевые слова: ихтиоз, паралич, контрактура, родственный брак.

Синдром Шегрена–Ларссона — наследственное заболевание, относящееся к группе эктодермальных дистрофий с неврологическими проявлениями.

Впервые заболевание описано Шегреном и Ларссоном в 1957 г. Встречается редко. Наибольшее число описанных в литературе наблюдений относится к больным, проживающим в северо-восточных областях Швеции, нередко из семей с кровнородственными браками. Единокровие родителей играет важную роль в появлении и передаче аномалии этого синдрома. Достоверного патогенеза заболевания нет. Тип наследования — аутосомно-рецессивный, экспрессивность гена различна, могут быть стертые проявления.

Патогенез заболевания не выяснен, первичный биохимический дефект не установлен. Имеются указания на увеличение у больных экскреции с мочой кинуренина и гистидина.

При патологоанатомическом исследовании в ЦНС обнаруживают демиелинизацию пирамидных и вестибулоспинальных (преддверно-спинномозговых) путей, отмечают уменьшение числа клеток Беца, нейрональную дегенерацию в базальных ядрах, атрофию структур варолиева моста, оливных ядер и мозжечка. Изменения кожи заключаются в утолщении рогового слоя, выраженном акантозе эпидермиса и истончении зернистого (гранулярного) слоя.

Клинически заболевание характеризуется триадой симптомов — врожденным ихтиозом, олигофренией и спастическим тетрапарезом конечностей [1, 2, 3, 4].

Изменения кожи выявляются с момента рождения: сразу же у ребенка устанавливается красная окраска кожных покровов. В течение нескольких дней они становятся утолщенными, блестящими, с множеством трещин (сначала тонких, затем более выраженных). Довольно скоро устанавливается типичный вид ихтиоза кожи, покровы становятся гиперкератозными с зонами лихенификации (в особенности, вокруг больших суставов). Позже красная окраска покровов исчезает, но их ихтиозоподобный вид остается окончательным. Психическое запоздание, явное после первого года жизни, различной интенсивности отмечается от слабоумия до идиотизма [3, 4].

Неврологические нарушения представлены пирамидной недостаточностью: спастическими парезами, наиболее выраженными в ногах. Дети с синдромом Шегрена–Ларссона поздно начинают ходить или вообще не ходят. Развиваются деформация стоп, сгибательные контрактуры в коленных суставах. Параличи обычно диффузны, распространяются на целую конечность или половину тела. Речь почти отсутствует, больные дети резко отстают в психическом развитии (олигофрения может достигать степени имбецильности и даже идиотии). Изредка наблюдаются эпилептические припадки.

Диагноз ставят на основании характерных клинических симптомов и сведений в семейном анамнезе о наличии подобного заболевания у других членов семьи.

Дифференцировать синдром Шегрена–Ларссона следует с детским церебральным параличом, синдромом Руда, при котором отмечается сочетание ихтиоза, олигофрении и эпилепсии, и с семейным ладонно-подошвенным гиперкератозом (синдром Грейтера). Последний клинически проявляется кератозом обеих поверхностей кистей и стоп с наличием ороговевших сливающихся папул на ногах, лейкокератозом губ, пойкилодермией лица и конечностей, характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования.

Лечение симптоматическое. Прогноз неблагоприятный. При медико-генетическом консультировании рекомендуют воздержаться от дальнейшего деторождения.

Приводим наш пример

В дерматологическое отделение клиники РСНПМЦ ДиВ 18.02.2016 г. была госпитализирована больная П. 8 лет, проживающая в г. Шахрисабзе, и/б № 730.

Жалобы при поступлении (со слов матери): хронические очаги поражения на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся интенсивным зудом, слабость, боли в суставах, повышение температуры.

Anamnesis morbi: болеет с 2 лет. Впервые высыпания появились на коже лица в виде темных пятен, которые распространялись на другие участки кожи тела, особенно в зимнее время года. Обратились к дерматологу КВД г. Шахрисабза, где ребенку был выставлен диагноз «Чесотка» и назначена противочесоточная терапия. Однако эффекта от терапии не отмечалось. Далее ребенок был проконсультирован в КВД г. Самарканда и с диагнозом «Фотодерматоз» также получил

соответствующее лечение. Однако кожные высыпания продолжали распространяться на другие участки тела, в связи с чем мать девочки обратилась в консультативную поликлинику РСНПМЦ ДиВ.

Anamnesis vitae: ребенок 3-й в семье, родилась без патологий, 5000 г. До 5 лет соответствовала возрастным критериям, затем начала отставать. Перенесенные заболевания — корь в 2,5 года, грипп, ОРВИ. Брак родителей родственный. Аллергических реакций на продукты питания и лекарственные препараты нет.

Status praesens: общее состояние больной средней тяжести, малоподвижна, на вопросы отвечает с трудом и очень медленно. Аппетит нарушен, сон плохой. Костно-мышечная система деформирована, грудная клетка бочкообразная, не соответствует возрасту и полу. Периферические лимфатические узлы не увеличены, сердечные тоны ясные, ритмичные. А/Д — 90/80 мм.рт.ст., в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого с обеих сторон отрицательный. Стул нерегулярный, мочеиспускание частое.

Status localis: кожно-патологический процесс располагается на коже лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, носит распространенный, хронический характер. Элементами поражения являются эритематозно-сквамозные высыпания, чешуйки.

На коже лица кожно-патологический процесс с четкими границами располагается в области лба, верхних и нижних век, щеки.

На коже живота и поясницы очаги поражения темно-бурого цвета покрыты крупнопластинчатыми чешуйками грязного цвета, с четкими границами, размером от 12 до 27 см в диаметре. Такая же картина на коже спины в области поясницы. Субъективно больную беспокоит периодический зуд с болезненностью (*см. вклейку, фото 10–12*).

Лабораторные исследования

Общий анализ крови: Hb — 106 г/л; эритроциты — $3,6\times10^{12}$/л; ЦП — 0,9; тромбоциты — 200×10^{9}/л; лейкоциты — $5,0\times10^{9}$/л; эоз — $1,9\%\times10^{9}$/л; лимфоциты — $45,5\%\times10^{9}$/л; моноциты — $2,0\%\times10^{9}$/л; СОЭ — 17 мм/час.

Общий анализ мочи: белок отсутствует, плоский эпителий — 1–2 в п/з, лейкоциты — 3–4 в п/з.

Общий анализ кала: простейшие и цисты лямблий не обнаружены.

Биохимический анализ крови: общий белок — 62 г/л; глюкоза — 3,6 ммоль/л; АлАТ — 17 нмоль/л; АсАТ — 20 нмоль/л; креатин — 70,0 ммоль/л; общий холестерин — 3,24 ммоль/л; общий билирубин — 8,7 ммоль/л, связанный — 1,6 ммоль/л, свободный — 7,1 ммоль/л.

Микологическое исследование: с кожи лица, паховых складок, кожи рук — грибы не обнаружены.

ИФА на ВИЧ — отрицательный;

ИФА на HBsAg — отрицательный (–) 0,039;

УЗИ печени, ж/п, селезенки: уплотнение паренхимы печени, ж/п, селезенка без эхопатологии.

Больная также была проконсультирована неврологом (диагноз основной) и педиатром (диагноз «Хронический энтероколит»).

Гистологическое исследование: выраженный гиперкератоз с роговыми инвагинациями и пробками; роговой слой типа «плетенной корзины»; зернистый слой истончен; неравномерный акантоз с удлиненными эпидермальными отростками; вакуольная дистрофия клеток шиповатого и базального слоев; местами базальный слой перегружен пигментом, базальная мембрана отечна; в сосочковом слое дермы незначительный отек, дезорганизация и комкообразование коллагеновых волокон; вокруг сосудов определяются единичные лимфогистиоцитарные инфильтраты, в сетчатом слое дермы дезорганизация коллагеновых волокон, придатки кожи атрофичны.

Заключение: подобная морфологическая картина соответствует диагнозу *«ихтиоз».*

Учитывая клинические течение заболевания, рождение от родственного брака, отсталость в развитии, малоподвижность, кожно-патологический процесс, данные лабораторных исследований и гистологическую картину, больной был выставлен диагноз *«Синдром Шегрена–Ларсона»*, относящийся к группе генодерматозов.

Лечение: раствор натрия тиосульфата 30%, 10,0 мл, в/в, ежедневно, № 10; раствор аскорбиновой кислоты 5% — 2,0 мл, в/м, ч/д, № 6; раствор нейротона, 2,0 мл, в/м, ч/д, № 6; аллерцетин, 5 мг, по 1 табл. 1 р/д., ежедневно; аевит 0,2 — по 1 капс. 1 р/д., ежедневно; наружно: крем «Дерилайф» 0,05% — на очаги туловища ежедневно, мазь гидрокортизоновая 1% — на кожу лица ежедневно; УФО-терапия.

В процессе лечения кожно-патологический процесс в динамике рассосался, субъективные ощущения уменьшились. В дальнейшем больной рекомендовано диспансерное наблюдение у дерматолога, невролога и педиатра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. — Москва. 2004. С. 109–113.
2. Harboe E., Tjensvoll A.B., Vefring H.K. Fatigue in primary Sjögren's syndrome — a link to sickness behaviour in animals? // Brain Behav Immun. 2009. Vol. 23(8) P. 1104–1016.
3. Сафонова Т.Н., Васильева В.И., Лихванцева В.Г. Руководство для врачей.
4. Романенко И.М., Кулага В.В., Афонин С.Л. Лечение кожных и венерических заболеваний. Руководство для врачей. Т. II. 885 с.
5. Зверькова Ф.А. Болезни кожи у детей. — С-Пб.: «Сотис». 1994. 128 с.
6. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимов Л.Л. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. — Ереван: «Айастан». 1989. 564 с.

УДК: 616.5-002.828-053.8

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МИКРОСПОРИИ У ВЗРОСЛЫХ

И.Р. РАХИМОВ, И.Т. КАРАБАЕВА, Ш.Ф. САДЫКОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

ХУЛОСА

МИКРОСПОРИЯНИНГ КАТТАЛАРДА КЛИНИК ҲОЛАТИ

И.Р. Рахимов, И.Т. Карабаева, Ш.Ф. Садыкова

Мақолада 48 ёшли эркакнинг бош сочли қисми микроспорияси кам учрайдиган ҳолат сифатида баен этилган.

Калит сўзлар: микроспория, катталар, Microsporum canis.

sUmmary

the clinical case of microsporiya in a DUlts

I.R. Raximov, I.T. Karabaeva, Sh.F. Sadikova

This article describes a case of microsporia of the hairy part of the head in 48 years old man as rather rare case.

Keywords: microsporia, adults, Microsporum canis.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МИКРОСПОРИИ У ВЗРОСЛЫХ

И.Р. Рахимов, И.Т. Карабаева, Ш.Ф. Садыкова

В статье как достаточно редкий описан случай микроспории волосистой части головы у мужчины 48 лет.

Ключевые слова: микроспория, взрослые, Microsporum canis.

Зооантропонозная микроспория — распространенное высококонтагиозное заболевание кожи и волос, общее для человека и животных. Для него характерно поражение жестких волос головы, верхней губы, подбородка, бровей, ресниц, лобка, половых губ, а также пушковых волос гладкой кожи [4].

Впервые заболевание описал Gruby в 1843 г.

Этиология. Возбудителями заболевания могут быть как антропофильные (M. audounii, M. ferrugineum), так и зоофильные (M. canis) грибы. Самым распространенным возбудителем микроспории является зоофильный гриб M. canis (син.: собачий, пушистый, кошачий). Вторым по частоте выделения является антропофильный гриб M. ferrugineum. Известны также геофильные микроспорумы (M. gypseum), но эпидемиологическое значение их невелико [3]. Микроспория традиционно считается заболеванием детского возраста, однако в

настоящее время оно от 9 % до 25 % случаев встречается и у взрослых. Сказываются, видимо, неблагоприятные социальные и экологические условия, рост нейроэндокринных заболеваний и иммунодефицитных состояний. При заболевании взрослых отмечают поражение только гладкой кожи. Эти формы обычно не диагностируются, так как протекают атипично [1].

Антропонозная микроспория. Возбудители — microsporum audonii (Gruby, 1843), M. ferrugineum (Ota, 1922). Заражение антропофильными микроспорумами происходит при непосредственном контакте с больными или через вещи и предметы обихода, инфицированные грибами. Ржавый микроспорум является самым контагиозным из всех известных патогенных грибов. Зооантропофильным микроспорумом (пушистым) в 80–85 % случаев заражаются от больных котят, кошек и собак. Заражение может произойти и через вещи, предметы (игрушки, наволочки, шапки), инфицированные грибом. Возбудитель микроспории исключительно устойчив к факторам внешней среды: вне животного возбудитель в чешуйках может сохранять жизнеспособность до 7 лет, а в шерсти животных — до 10 лет.

Инкубационный период длится 4–6 недель. При поражении гладкой кожи очаги имеют сходство с поверхностной трихофитией: они круглые, четко очерченные, покрыты чешуйками, узелками и пузырьками по периферии, часто образуют вписанные кольца, а при слиянии формируют причудливые фигуры. На волосистой части головы очаги мелкие, имеют склонность располагаться в краевой зоне роста волос, сливаться и образовывать очаги полициклических очертаний с мелкопластинчатым шелушением. Часто поражаются пушковые и длинные волосы; они обламываются на высоте 6–8 мм над уровнем кожи [5].

Зоонозная микроспория. Возбудители — microsporum canis (син.: microsporum felinium, microsporum lanosum). Источником заражения являются больные микроспорией котята, реже взрослые кошки. Наблюдаются два пика подъема уровня заболеваемости — в конце лета и осенью, что совпадает с двумя приплодами у кошек. Человек заражается при непосредственном контакте с больными животными или опосредованно при контакте с вещами, предметами, инфицированными шерстью и чешуйками кожи животных.

Инкубационный период длится 3–7 дней. Поражаются гладкая кожа или волосистая часть головы. При поражении гладкой кожи появляются множественные шелушащиеся розовые пятна округлой формы с четкими границами, при поражении волосистой части головы — несколько крупных резко очерченных очагов правильной округлой или овальной формы (как бы штампованных), покрытых белесоватыми чешуйками. Обычно воспалительные явления выражены нерезко. При микроспории, вызванной пушистым микроспорумом, чаще всего наблюдается сплошное поражение волос в очаге. Волосы в очаге поражения обламываются высоко (на 5–8 мм над общим уровнем кожи) и у основания пораженного волоса виден белый чехлик — это споры гриба, которые, как муфта, окружают пораженный волос [2].

Геофильная микроспория. Возбудителем является microsporum gypseum. Встречается в единичных случаях и эпидемиологического значения не имеет [4].

Атипичные формы микроспории. Единой общепринятой классификации атипичных форм микроспории в литературе не разработано. Среди атипичных форм микроспории, которые составили 3,2 %, Н.Н. Мурашкин и др. (2010) выделили псориазоформный, себорейный, волчаночноподобный, экссудативно-воспалительный варианты, а также микроспорию с нетипичной локализацией, О.И. Касымов и др. (2010) трихофитоидную, себорейную, экссудативную, инфильтративную, инфильтративно-нагноительную микроспорию отнесли к атипичным формам с поражением волосистой части головы. Для микроспории гладкой кожи характерны такие атипичные варианты, как абортивная, эритематозно-отечная, папуло-сквамозная, отечная. Согласно данным исследователей, доля атипичных форм зооантропонозной микроспории составляет 42,2 %.

На основании литературных данных представляем клинические проявления атипичных форм микроспории:

***форма с атипичной локализацией*:** пограничная зона роста волос на голове, в области ушной раковины, заушной складки, в области века с вовлечением бровей, ресниц, очаги в подмышечных, паховой областях, промежности. При атипичной локализации очагов в патологический процесс вовлекаются волосы, поэтому даже при единичных элементах показана системная антимикотическая терапия;

волчаночно-подобная форма: при локализации очагов на лице высыпания имитируют дискоидную красную волчанку; характеризуется очагами с нечеткими границами и явлениями субатрофии в центре высыпаний;

ифильтративно-нагноительная форма: чаще всего имитирует инфильтративно-нагноительную трихофитию типа kerion Celsi и характеризуется значительно возвышающимся очагом с выраженной инфильтрацией и множественными пустулами. В очаге волосы склеиваются гнойными корками, при снятии которых определяются устья волосяных фоликулов с гнойным отделяемым. Нередко заболевание сопровождается региональным лимфаденитом. У лиц пожилого возраста заподозрить микоз во-

лосистой части головы сложнее, тем более, если он протекает в атипичной форме. Так, C. Chia et al. (2013) приводят наблюдение за тремя пожилыми больными микозом волосистой части головы, имитирующим пиодермию на волосистой части головы;

себорейная форма: очаги с нечеткими границами локализуются на волосистой части головы и гладкой коже, имитируют себорейный дерматит. Характерно мелкопластинчатое шелушение на гиперемированном фоне. При несвоевременной диагностике поражается обширная площадь кожного покрова;

форма по типу асбестовидного лишая: вариант себорейной формы микроспории волосистой части головы характеризуется очагами с разрежением или выпадением волос, появлением множества склеивающихся между собой себорейных чешуек, корок, которые затрудняют проведение люминесцентной диагностики;

псориазиформная форма: очаги на гладкой коже напоминают псориатические бляшки с инфильтрацией, покрыты серебристыми чешуйками. Данная форма микоза более характерна для поверхностной стадии инфильтративно-нагноительной трихофитии;

трихофитоидная форма: наблюдается при антропонозной микроспории. Клиническая картина имитирует антропонозную трихофитию: очаги на волосистой части головы с отрубевидным шелушением с нечеткими границами, инфильтрация и воспалительный компонент слабо выражены, волосы коротко обломаны на уровне до 4 мм [8].

розацеаподобная форма микоза лица: чаще вызывается зоофильными грибами. Клиническая картина изменяется вследствие использования топических кортикостероидов и характеризуется очагами гиперемии на лице гигантских размеров, с четкими границами, слабым шелушением, поверхностной атрофией;

фолликулярная форма: характеризуется очагами на волосистой части головы, с разреженными волосами; в очагах на гиперемированном фоне множественные фолликулярные пустулы, которые напоминают фолликулит бактериальной этиологии. C. Tangjaturonrusamee et al (2011) приводят наблюдение взрослого больного микроспорией волосистой части головы, у которого заболевание проявлялось диффузным облысением и фолликулярными пустулами в очагах, имитируя подрывающий фолликулит Гоффманна;

***экссудативная форма*:** очаги ярко гиперемированы, отечны, видны везикулы; протекает с самого начала с экссудативным компонентом, мокнутием, часто сопровождается диссеминацией процесса. Чешуйки в очаге пропитываются экссудатом, склеиваются между собой, при их снятии обнаруживается влажная поверхность;

«Трансформированный вариант»: наблюдается при нерациональном лечении топическими глюкокортикостероидами или комбинированными топическими препаратами, содержащими глюкокортикостероид, антибиотик, антимикотик. Данная форма является результатом самолечения или диагностической ошибки, допущенной врачом [8].

Диагноз ставится на основании клинической картины и данных лабораторного исследования (поражение волоса по типу «микроспорум эктотрикс», на волосе видна муфта с мозаичным расположением спор, в чешуйках кожи — мицелий), выделения возбудителя в культуре и зеленого свечения пораженных волос в лучах люминесцентной лампы Вуда [7].

Дифференцируют заболевание от антропонозной микроспории, себорейной экземы, трихофитии, фавуса, розового лишая Жибера.

Лечение общее и наружное. Назначают антимикотические препараты: гризеофульвин, ламизил, тербизил; витаминотерапию, иммуномодуляторы. Наружно смазывают очаги поражения 2–5% настойкой йода, микосептиком, микозолоном, нитрофунгином утром, 3% салициловой и 10% серной мазью вечером, проводят эпиляцию волос.

Профилактика: отлов беспризорных кошек и собак, тщательное обследование с люминесцентной лампой домашних животных и членов семьи больного; в детских учреждениях назначают карантин 2 недели [6].

Приводим наш пример

Больной У., 48 лет, поступил на стационарное лечение в РСНПМЦ ДиВ.

Жалобы при поступлении: высыпания на коже волосистой части головы.

Субъективно: незначительный зуд.

Anamnesis morbi: болеет в течение 1,5 месяца, начало заболевания ни с чем не связывает. По поводу своего состояния обратился в КВД по месту жительства, получил лечение в виде мази «Триназол» и антибиотикотерапии. Эффекта от полученного лечения не отметил – высыпания сохранялись.

Эпидемический анамнез: домашних животных не содержит, однако не отрицает контакт с бродячей кошкой.

Anamnesis vitae: рос и развивался соответственно возрасту и полу. Женат, имеет 3 детей. Из перенесенных заболеваний — ОРВИ, грипп. Аллергические реакции на пищевые продукты и лекарственные препараты отрицает. Наследственность не отягощена. Вредные привычки — курение.

Status praesens: общее состояние больного удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Телосложение правильное. Костно-мышечная система без видимых изменений. Периферические лимфатические узлы не увеличены, в легких — везикулярное дыхание, сердечные тоны ясные, ритмичные, АД — 110/80 мм.рт.ст., пульс — 78 уд./мин. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Стул и диурез регулярные.

Status localis: кожно-патологический процесс носит подостро-воспалительный, ограниченный, несимметричный характер. Очаг поражения розово-красного цвета локализуется на коже волосистой части головы размером 7–8 см в диаметре, правильно округлой формы, с четкими границами, на котором имеются единичные папулы и чешуйки. Волосы в очаге тусклые, обломаны на высоте 5–6 мм, как бы подстрижены *(см. вклейку, фото 13–14)*. При снятии чешуек поверхностность очагов представляется гиперемированной, особенно в области волосяных фолликулов, под лампой Вуда напоминает только что скошенный луг, отмечается зеленое свечение.

Субъективно: незначительный зуд.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови: Hb — 109 г/л; эритроциты — 3,7×10 ^{12}/л; Цп — 0,8; лейкоциты — 7,3×10^{9}/л; с/я + п/я — 54,4×10^{9}; эоз — 2,8×10^{9}/л; лимфоциты — 34,0×10^{9}/л; СОЭ — 8 мм/час.

Биохимический анализ крови: АлАТ — 13; АсАТ — 19; мочевина — 4,2 ммоль/л; креатинин — 49,5 ммоль/л; холестерин — 4,82 ммоль/л.

Общий анализ мочи: количество — 30,0 мл; желтая, прозрачная; удельный вес — 1030; реакция кислая; белок; лейкоциты — 2–3 в п/з; оксалаты (+).

Общий анализ кала: простейшие и цисты лямблий не обнаружены.

ИФА на ВИЧ от 20.02.16: отрицательный.

ИФА на лямблии: (–) 0,059 отрицательный.

ИФА на HBsAg: (–) 0,038 отрицательный.

При 2-кратном микроскопическом исследовании волос грибы не обнаружены, при посеве выделена культура Microsporum canis.

В результате проведенной терапии в виде: sol. immunomodulini, 0,01% — 1,0; rolinozi, 10 mg — по 1 табл. 1 р/д; antrali, 0,2 по 1 табл. 3 р/д.; terbizili, 250 mg — по 1 табл. 1 р/д, наружно: Cr. Fungoterbini 1% 2 р/д., Tinc. Iodi — 2 р/д, удалось добиться клинико-лабораторного излечения.

Данный случай представляет интерес для дерматовенерологов и врачей общей практики как редко встречающийся у взрослых дерматоз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абидова З.М., Цой М.Р. Эпидемиологический скрининг грибковых заболеваний в Узбекистане // Успехи медицинской микологии. 2006. Т. VI. С. 38.
2. Арифов С.С. Клиническая дерматология и венерология — Т.: «Voris nashriyot». С. 290–291.
3. Адаскевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. Учебное руководство. — Москва., 2006. С. 194.
4. Баткаев Э.А., Исаева Т.И., Кобаидзе Л.М. Этиологический фактор зооантропонозной микроспории // Успехи медицинской микологии. 2006. Т. X. С. 7–8.
5. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни. Т. I. С. 313–315.
6. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. — Москва. 2011. С. 165–167.
7. Фахретдинова Х.С., Левченко Т.С. и др. Клинические особенности микроспории, вызванной Microsporum canis у детей // Успехи медицинской микологии. 2006. Т. X. С. 183–184.
8. Антонова С.Б., Уфимцева М.А., Бочкарев Ю.М. Атипичная микроспория: «трансформированный вариант» // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5.

УДК 616.511.8-053.31-085

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОГО ИХТИОЗА У НОВОРОЖДЕННОГО

Ф.М. ГАФАРОВА[1], Х.А. АЛИМОВА[1], З.М. АБДУЖАБАРОВА[1], Н.А. ИСРАИЛОВА[2], З.У. АБДУХАЛИКОВА[1], К.А. ГАФАРОВА[3]

Ташкентский институт усовершенствования врачей[1];
Ташкентская медицинская академия[2];
Ташкентский педиатрический медицинский институт[3]

ХУЛОСА

КЛИНИК ҲОЛАТ ЯНГИ ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚДА ТУҒМА ИХТИОЗ

Ф.М. Гафарова, Х.А. Алимова, З.М. Абдужабарова, Н.А. Исраилова, З.У. Абдухаликова, К.А. Гафарова

Янги туғилган чақалоқда туғма ихтиознинг клиник хусусиятлари; ушбу беморда касалликнинг кечишини таҳлил қилиш; неонатологиянинг муаммоларидан бири бўлган чақалоқлар терисининг ноинфекцион касаллиги ва унинг парвариши асосларига мутахассислар эътиборини қаратиш;

Калит сўзлар: тери, туғма ихтиоз, янги туғилган чақалоқ.

sUmmary

clinical case congenital ichthyosis

F.M. Gafarova, H.A. Alimova, Z.M. Abdujabarova, N.A. Israilova, Z.U. Abduhalikova, K.A. Gafarova

The research goal is to explore the clinical anamnestic features of congenital ichthyosis in newborns, to analyze the current disease for this child and to pay attention to one of the problems in neonatology — non-infectious diseases in newborns and skin care features on modified skin.

Keywords: skin, congenital ichthyosis, newborn.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОГО ИХТИОЗА У НОВОРОЖДЕННОГО

Ф.М. Гафарова, Х.А. Алимова, З.М. Абдужабарова, Н.А. Исраилова, З.У. Абдухаликова, К.А. Гафарова

В статье приведены клинические особенности врожденного ихтиоза у новорожденного ребенка, проанализировано течение заболевания, обращено внимание специалистов на одну из проблем неонатологии — неинфекционные заболевания кожи у новорожденных и особенности ухода за измененной кожей.

Ключевые слова: кожа, врожденный ихтиоз, новорожденный ребенок.

В основе врожденного ихтиоза лежит нарушение **о**роговения по типу гиперкератоза с образованием на коже чешуек, напоминающих чешую рыбы [1, 6]. Заболевание протекает тяжело, патологический процесс формируется еще у плода, при этом уже в момент рождения имеется генерализованное поражение кожного покрова.

Встречаемость заболевания составляет 1:300 тыс. населения [2]. Термин «врожденный ихтиоз» был предложен лондонским дерматологом W. Wilson в 1842 г., а в 1884 г. заболевание было описано французским дерматологом F.H. Hallopeau [3, 5].

Патогенез врожденного ихтиоза не изучен, но отмечены дефицит витаминов А и Е и иммунологическая недостаточность, проявляющаяся снижением реакции бластинформации на митогены и наличием атипичных Т-лимфоцитов.

В 2009 г. в г. Сорез (Франция) в рамках 1-й Консенсусной конференции были утверждены единые терминология и классификация ихтиоза. Согласно этой классификации, с учетом патогенеза и данных молекулярно-генетических исследований, выделена большая группа «врожденного ихтиоза с аутосомно-рецессивным типом наследования», включающая различные типы ламеллярного ихтиоза, врожденную небуллезную ихтиозиформную эритродермию и группу «креатинопатических ихтиозов», включающих буллезную врожденную ихтиозиформную эритродермию и поверхностный эпидермолитический ихтиоз [7].

Существует несколько клинических форм врожденного ихтиоза, главные из которых:

— врожденный пластинчатый ихтиоз;

— врожденная ихтиозиформная эритродермия (ламеллярный и эпидермолитический ихтиоз).

По данным литературы [1, 4], 75 % случаев «collodionbaby» встречается при классическом ламеллярном ихтиозе (данный термин впервые был использован F.H. Hallopeau и R. Watelet в 1892 г.). При этом гистологически выявляются пролиферационный гиперкератоз (иногда с паракератозом), умеренный акантоз, гипертрофия

сосочков дермы, средней выраженности хронические воспалительные инфильтраты в верхних слоях дермы. В основе гистогенеза лежит неспособность кератиноцитов образовывать краевую полосу рогового слоя; биохимически обнаруживают увеличение содержания стерола и жирных кислот в чешуйках кожи. В 15 % случаев имеют место другие формы ихтиозов или моногенные синдромы, включающие ихтиоз как один из клинических симптомов (например, синдром Шегрена-Ларссона и др.).

Приводим наш пример

Новорожденный ребенок был госпитализирован в отделение неонатологии 4 Городской клинической больницы г. Ташкента, где ему был выставлен основной диагноз «Врожденный ихтиоз» и соп. «Внутриутробная инфекция; церебральная ишемия I–II степени; гиперетензионный синдром». Осложнение: ишемическая нефропатия.

Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне угрозы ее прерывания в 23 недели, гестоза II с 36-й недели, хронической гипоксии плода. Женщина была не дообследована, роды срочные, в головном предлежании. I период — 5 ч 10 мин., II период — 15 мин. Околоплодные воды светлые, задние — зловонные. Масса ребенка при рождении — 3 270 г, рост — 52 см, окружность головы — 36 см, окружность груди — 35 см. Оценка по шкале Апгар 6–7 баллов. Состояние с рождения было расценено как тяжелое, обусловленное проявлениями врожденного ихтиоза и неврологической симптоматикой.

Новорожденный был покрыт плотной неэластичной беловато-желтой и желто-коричневой пленкой, напоминающей коллодий, состоящий из массивных роговых отложений, между которыми имелись глубокие, часто кровоточащие трещины. Ушные раковины были деформированы, веки вывернуты (эктропион). Рот раскрыт из-за сильного ороговения кожи вокруг, в углах рта — глубокие трещины, что создает впечатление рыбьего рта *(eclabium) (см. вклейку, фото 15–18).*

Также у ребенка были выявлены и другие признаки, характерные для детей с врожденным ихтиозом:

— трещины и эрозии, а также обширные повреждения кожных покровов;
— интоксикация продуктами распада кожи;
— дегидратация с развитием гипернатриемии;
— инфицирование поврежденных кожных покровов и генерализация инфекции;
— охлаждение;
— трудности лечения сопутствующих заболеваний (особенно синдром диареи).

Чрезмерная потеря воды из-за трещин в коже сопровождалась обезвоживанием организма, глубокие трещины способствовали присоединению бактериальных инфекций.

У ребенка доминировала неврологическая симптоматика: гипертензионный синдром, запрокидывание головы назад, спастические тетрапарезы конечностей.

Через 15 дней коллоидная пленка у ребенка стала отшелушиваться и обнажилась красноватая кожа — этап эритродермии *(см. вклейку, фото 19).*

С возрастом выраженность эритродермии уменьшается и начинает прогрессировать гиперкератоз.

Лабораторные исследования

В ходе обследования ОАК: лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышенный уровень креатинина.

Биохимический анализ крови: умеренная гипербилирубинемия за счет непрямой фракции.

ОАМ: микропротеинурия, лейкоцитурия, микрогематурия.

Лечение. Целью лечения врожденного ихтиоза является нормализация состояния кожи, предупреждение дыхательных расстройств и вторичной инфекции. Основной принцип лечения: стерильность + увлажнение + теплосбережение. В соответствии с этим были проведены следующие мероприятия:

— для уменьшения испарения жидкости с кожи и с целью теплосбережения ребенка изолировали в кувез с температурой 35–37°С и влажностью 60%;

— для обеспечения стерильности все средства по уходу за ребенком были индивидуальные, хранились отдельно от средств ухода за другими детьми;

— обработка кожных покровов проводилось увлажняющими и кератопластическими средствами: радевит (ЗАО «ФНПП», Россия), крем «Эмолиум» («NepentesSp.zo.o», Польша);

— для обработки трещин использовали растворы анилиновых красителей (раствор фукарцина);

— для увлажнения слизистой оболочки конъюнктивы использовали капли для глаз (0,9% хлорид натрия);

— носовые ходы смазывали 3,44% масляным раствором ретинола ацетата;

— коллодные «пробки» из наружных отверстий слуховых проходов удаляли 1% водным раствором хлоргексидина или 0,9% хлоридом натрия;
— обеспечивали адекватный питьевой режим (по возможности, энтеральное питание: молоко либо специализированные смеси — низколактозные или гидролизованные);
— проводили инфузионую терапию (с коррекцией дефицита жидкости, электролитов, белка).

Положительная динамика: эритема и шелушение кожных покровов значительно уменьшились, веки стали смыкаться, уменьшился выворот губ. Ребенок был выписан домой на третьей неделе жизни в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра и дерматолога по месту жительства. За время наблюдения за ребенком в течение первого года жизни отмечалась выраженная сухость кожных покровов, требующая постоянного увлажнения.

Из представленного клинического случая следует, что ранняя диагностика и своевременно начатая терапия способствовали быстрому купированию симптомов и благоприятному течению врожденного ихтиоза, а также позволили избежать клинической манифестации инфекционно-воспалительного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова А.К., Смольянников В.А., Суколин Г.И. Вульгарный ихтиоз: современный взгляд на проблему // Вестник дерматологии и венерологии. 2007. № 2. С. 13–17.
2. Гараева З.Ш. Основные концепции патогенеза и современного течения ихтиозов // Практическая медицина. 2013. № 1–4 (73). С. 17–19.
3. Кубанова А.А., Акимов В.Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней. — Москва. 2009. С. 213–216.
4. Духонина О.М., Черненков Ю.В., Панина О.С. и др. Врожденный ихтиоз: интересный клинический случай // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9. № 2. С. 302–305.
5. Неонатология. Под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннигам. — М.: «Медицина». 1995.
6. Шабалов Н.П. Неонатология. — М.: «МЕД-пресс-информ». 2009.
7. Володин Н.Н. Национальное руководство по неонатологии. — М.: «ГЕОТАР-Медиа». 2010.

УДК:616.8.972:617.75

СЛУЧАЙ НЕЙРОСИФИЛИСА С ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ

К.А. ЮЛДАШЕВ, Ю.Н. ИСМАТОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУЗ

ХУЛОСА

АСАБ ТИЗИМИ ЗАХМИ КЎРУВ ҚОБИЛИЯТИНИ ШИКАСТЛАНИШИ БИЛАН КЕЧИШИ КЛИНИК ҲОЛАТИ

К.А. Юлдашев, Ю.Н. Исматова

Мақолада асаб тизими захми кўрув қобилияти шикастланиши билан кечиши клиник ҳолати ёритилган.

Калит сўзлар: асаб тизими захми, кўриш қобилиятини бузилиши, специфик даво, даволаш натижаси.

sUmmary

CASE OF NEUROSYPHILISWITH ORGAN DAMAGE EYES

K.A. Yuldashev, Y.N. Ismatova

This article describes a case of neurosyphilis with organ damage eyes.

Keywords: neurosyphilis, loss of eye, treatment, treatment outcome.

РЕЗЮМЕ

СЛУЧАЙ НЕЙРОСИФИЛИСА С ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ

К.А. Юлдашев, Ю.Н. Исматова

В статье описан случай нейросифилиса с поражением органов зрения.

Ключевые слова: нейросифилис, поражение зрения, специфическое лечение, исход после лечения.

Поражение нервной системы может наблюдаться в любом периоде сифилиса и проявляться в различных клинических формах [1, 3]. В последнее десятилетие на фоне продолжающегося снижения общей заболеваемости сифилисом увеличивается число скрытых и поздних форм сифилитической инфекции, в том числе и нейросифилиса [1, 2]. Не диагностированный асимптомный нейросифилис (скрытый сифилитический менингит) — основа в дальнейшем для формирования поздних форм нейросифилиса с тяжелыми клиническими симптомами (поражение органов глаз с последующим развитием слепоты) [4, 5]. Раннее выявление, правильно проведенная диагностика позволяет своевременно (в ранние сроки) провести адекватное лечение нейросифилиса и предупредить развитие поздних инвалидизирующих проявлений заболевания. Все серопозитивные по сифилису пациенты неврологических, психиатрических, офтальмологических стационаров должны получать консультацию дерматовенеролога для исключения или подтверждения диагноза: «нейросифилис».

Приводим наш пример

Больной М., 1954 г.р., был направлен из консультативной поликлиники РСНПМЦ ДиВ с направительным диагнозом «Lueslaten spraecox».

Жалобы при поступлении: снижение зрительной функции.

Anamnesis morbi: больной М. в мае 2016 г. обратился по поводу снижения зрительной функции в поликлинику по месту жительства. После осмотра офтальмологом ему была рекомендована консультация в КАО клиники РСНПМЦ ДиВ, где по результатам исследования крови № 456 отмечено: РВ (–); МР (2+); РИБТ — 60%; $РИФ_{200}$ (3+); $РИФ_{abc}$ (4+). Больной был госпитализирован в отделение ИППП и РН с направительным диагнозом «Lueslatenspraecox» для дальнейшего обследования и лечения. Источник заражения не выявлен.

Anamnesis vitae: родился в семье рабочего по счету вторым ребенком. Развивался соответственно возрасту и полу в благоприятных социально-бытовых условиях. В настоящее время пенсионер. Перенесенные инфекционные заболевания: ОРВИ, грипп. Наследственность не отягощена. Аллергические реакции на лекарственные средства и продукты питания не отмечены. Вдовец, имеет двоих детей. Травмы, операции, донорство и половые контакты отрицает. Вредных привычек нет. В течение 5 лет страдает сахарным диабетом II типа, по поводу чего принимает специфическое лечение и наблюдается у эндокринолога.

Status praesens: при осмотре общее состояние больного относительно удовлетворительное, сознание ясное. Больной не может самостоятельно передвигаться и выполнять прочие бытовые нужды из-за нарушения зрения. Температура тела 36,6°С, телосложение астеническое. Периферические лимфатические узлы не увеличены, подвижны, не спаяны с окружающей клетчаткой, безболезненны при пальпации. Костно-мышечная система без видимых деформаций. Дыхание через нос, свободное, в легких — везикулярное дыхание. Сердечные тоны ясные, ритмичные, АД — 130/90 мм. рт. ст., пульс — 75 уд./мин., удовлетворительного наполнения и напряжения. Язык влажный, без налета. Слизистая полости рта свободна от высыпаний. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное.

Status localis: кожные покровы и видимые слизистые без проявлений, характерных для сифилиса.

Субъективно: жалобы на снижение зрительной функции.

Лабораторные методы исследования

Общий анализ крови: Hb — 147 г/л, эритроциты — $4,7×10^{12}$/л; ЦП — 0,9; тромбоциты — 370, лейкоциты — $7,3×10^9$/л; эоз — $4,2×10^9$/л; моноциты — $5×10^9$/л; лимфоциты — $31,0×10^9$/л; $×10^9$/л; СОЭ — 26 мм/час.

Общий анализ мочи: белок отсутствует, пл. эпителий — ед. в п/з; лейкоциты — 2–1 в п/з.

Общий анализ кала: в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: общий белок — 80,0 г/л, мочевина — 7,0 ммоль/л; креатинин — 86,9 ммоль/л; общий билирубин — 10,8 ммоль/л, связанный — 0,9 ммоль/л, свободный — 9,9 ммоль/л; АлАТ — 12 нмоль/сл; АсАТ — 10 нмоль/сл; глюкоза — 9,6 ммоль/л.

Серологическое исследование крови: РВ (–); МР(2+); РИБТ — 60 %; $РИФ_{abc}$ (4+); $РИФ_{200}$ (4+); в процессе лечения: РВ (–); МР (–).

Бактериологическое исследование отделяемого с ur: Ley — 10–12; эпит. клетки — 10–12, слизь (++); N. gonnorh, trich, ur.ur, chlam. trah, грибы рода Candida albicans не обнаружены.

УЗИ печени, ж/п, селезенки: реактивные изменения в печени, хронический холецистит.

ЭКГ: синусовый ритм — 76 уд./мин., умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка, дистрофические изменения.

Осмотр невролога: больной в сознании, контактен, память на текущие события снижена, работоспособность уменьшена. Глазные щели D > S, зрачки равны, прямая реакция на свет отсутствует, содружественная, на аккомодацию и конвергенцию снижена. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма, диплопии нет, диссоциация зрачковых реакций. Язык по центру. Глотание не нарушено. Движение в конечностях сохранено. Тонус повышен в правых и левых конечностях по спастическому типу, больше справа. Сухожильные рефлексы с рук живые, D > S, коленный и ахилловы отсутствуют с двух сторон. Патологических кистевых и стопных знаков нет. В позе Ромберга покачивание. Координаторные пробы выполняет с атаксией с двух сторон, больше справа. Заключение: «хронический лептоменингит конвекситальный (локализующийся на выпуклой поверхности головного мозга) сифилитической этиологии».

Осмотр офтальмолога: ОИ спокойно, ОД — хрусталик частично помутнен, глазное дно в тумане, ДЗН бледноват, границы четкие, легкий сдвиг сосудистого пучка, сетчатка не просматривается. OS — зрачок умеренно расширен, реакции нет. Глазное дно: ДЗН серый, сдвиг сосудистого пучка в носовую сторону, глаукоматозная атрофия, экскавация. Артерии сужены, вены расширены. Диагноз: «ОД-з/у III «а» оперированная глаукома. Осложненная неполная катаракта. OSз/у III «в» глаукома».

Результаты исследований крови на ВИЧ отрицательные.

Лечение: бензилпенициллин натриевая соль по 1 млн ЕД. каждые 3 часа, в/м, 31 день, на курс — 168 млн ЕД; иммуномодулин — по 1 мл, в/м, № 15; неуротон — 2 мл, в/м, через день, № 15.

Больной был выписан из стационара с клиническим улучшением. Ему рекомендован, дальнейший клинико-серологический контроль в КВД по месту жительства и наблюдение у офтальмолога, невролога и эндокринолога.

Нейросифилис — междисциплинарная проблема (дерматолог, невролог, психиатр, врач функциональной диагностики). Таким образом, в данном случае раскрываются проблемы в ранней диагностике и правильном лечении нейросифилиса, так как от этого зависит дальнейшее состояние больного и профилактика развития грозных проявлений нейросифилиса, например, поражение зрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аковбян В.А. и др. Инфекции, передаваемые половым путем — М.: «Медиа Сфера». 2007. 744 с.
2. Лукьянов, А.М. Клинико-иммунологическая характеристика, диагностика и лечение больных нейросифилисом и серорезистентным сифилисом. Автореф. дис. канд. мед. наук — Минск. 2000. 24 с.
3. Штульман Д.Р., Лосева О.К., Артемьев Д.В. и др. Нейросифилис: современное состояние проблемы // Русский медицинский журнал. 1998. № 2. С. 11–16.
4. Самцов А.В., Теличко И.Н., Иванов А.М. и др. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении. Руководство для врачей — С-Пб.: «СпецЛит». 2006. 128 с.
5. Барановская, И.Н. и др. Поражение глаз при сифилисе (клинический случай) // Актуальные вопросы дерматовенерологии: сборник научных работ. — Омск. 2001. С. 26–27.