ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ»
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

№ 4 / 2022 (56)

ТАШКЕНТ 2022

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 – д.м.н. проф. Сабиров У. Ю.
Зам. гл. редактора – д.м.н., проф. Арифов С. С.
Отв. секретарь – к.м.н. Исмагилов А.И.
Редактор – Шопен Ю. Ю.

Члены редакционной коллегии:

д.м.н., проф. Рахматов А.Б., д.м.н., проф. Эшбаев Э.Х., д.м.н., проф. Юлдашев К.А., д.м.н., проф. Ваисов А.Ш., д.м.н., проф. Маннанов А.М., д.м.н. проф. Мавлянова Ш.З., д.м.н. Ибрагимов Ш.И., д.м.н. Набиев Т.А., д.м.н. Порсохонова Д.Ф., д.м.н. Азимова Ф.В., к.м.н. Рахимов И.Р., к.м.н. Иноятов А.Ш.

Редакционный совет:

Абдуллаев М.И. (Ташкент)
Акаки Т. (Грузия)
Базаев В.Т. (Осетия)
Балтабаев М.К. (Кыргызстан)
Батпенова Г.Р. (Казахстан)
Виктор Габриэль Глатичи (Румыния)
Гранштейн Р. (США)
Гизингер О.А. (Россия)
Исмаилова Г.А. (Ташкент)
Керимов С.Г. (Азербайджан)
Климко Н.Н. (Россия)
Конников Н. (США)
Львов А.Н. (Россия)
Мавлянов И.Р. (Ташкент)
Магзумова Н.М. (Ташкент)
Мекокишвили Л. (Грузия)
Мирсаидова М.А. (Ташкент)
Молочков А.В. (Россия)
Муллаханов Ж.Б. (Ташкент)
Мухтаров Ш.Т. (Ташкент)
Пакирдинов А.Б. (Андижан)
Потекаев Н.Н. (Россия)
Пчелин И.Ю. (Россия)
Разнатовский К.И. (Россия)
Рубинс А.Я. (Латвия)
Самцов А.В. (Россия)
Сергеев А.Ю. (Россия)
Степаненко В.И. (Украина)
Ташкенбаева У.А. (Ташкент)
Тоиров Б.А. (Ташкент)
Торелло Лотти (Италия)
Хабилов Н.Л. (Ташкент)
Хаитов К.Н. (Ташкент)
Халидова Х.Р. (Ташкент)
Шамсиева Г.И. (Ташкент)
Шодиев Х.К. (Ташкент)
Юцковская Я.А. (Россия)
Якубович А.И. (Россия)

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Кабинете Министров Республики Узбекистан при защите диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (DSc) и доктора философии (PhD) по медицинским наукам.

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 00.11.2022. Формат 60 × 84 1/8.
Печать офсетная. Усл. п.л. 25,0 + 1,25 вклейка. Тираж 000. Заказ № 000.

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ф.В. Азимова, З.Н. Мавлянова. Андрогенная алопеция и метаболические нарушения.....5

Ш.З. Мавлянова, Э.В. Колдарова, Ш.Н. Мирзакулова, Г.Р. Разикова. Современные методы лечения атопического дерматита (Литературный обзор) 12

Ф.Ш. Хамидов. Тери қаришининг аспектлари.....22

Э.В. Колдарова, Ш.З. Мавлянова, А.У. Бурхонов. Современное представление о патогенезе и клиническом течении ограниченной склеродермии.....40

М.Ф. Яхшиева, Ш.З. Мавлянова, Э.В. Колдарова, А.И. Исмагилов. Современные взгляды на клинические аспекты себорейного дерматита.....50

Г.Б. Пягай, А.А. Сыдиков, О.Г. Пягай. Клинико-эпидемиологические и патогенетические аспекты актинического кератоза.....57

А.Ш. Иноятов, М.М. Джаббаров. Особенности течения красного плоского лишая.....63

А.Ш. Иноятов, У.Ю. Сабиров, Д.Ф. Порсохонова. Способы лечения витилиго, причины рецидивов и неудовлетворительных результатов.....67

ОБМЕН ОПЫТОМ

У.Ю. Сабиров, Д.В. Рахматова. Роль статинов в коррекции метаболического синдрома у больных псориазом.....71

Ш.З. Мавлянова, С.Р. Муминова, Ф.В.Азимова, Х.М. Жафаров. Роль гена филлагрина в механизме формирования атопического дерматита у детей узбекской популяции.....79

В.Т. Базаев, А.А. Дзиццоева, Л.М. Кобаидзе. Артропатический псориаз в Республике Северная Осетия-Алания: вопросы терапии и профилактики.....85

А.Б. Рахматов, Н.А. Расулова, Х.Р. Халидова. Клиническая ценность определения CRP у больных псориазом.....90

Ш.Т. Ганиева. Применение плазмофереза при генерализованной форме пустулезного псориаза 94

У.Ю. Сабиров, Н.С. Иброхимова, С.С. Арифов. Клинико-анамнестические аспекты у больных акне.....98

Н.Д. Икрамова, А.Ш. Иноятов. Комплексный метод терапии больных микозом стоп с дисбактериозом кишечника 102

Ш.З. Мавлянова, Г.Р. Ибрагимова, И.А. Самарходжаева, Н.Я. Мадрахимова, М.К. Ишчанов. Клинико-микробиологическая характеристика атопического дерматита у детей, проживающих в Каракалпакии.....108

Б.И. Мухамедов, А.А. Хаджиметов. Оценка состояния калликреин-кининовой системы крови у больных вирусными гепатитами с проявлениями дерматологического характера 113

У.Ю. Сабиров, Н.Р. Иноятова, М.Р. Махсудов, Х.М. Жафаров. Ҳуснбузар касаллиги билан оғриган беморларда клиник-микробиологик тавсифи..... 118

А.Б. Пакирдинов, А.А. Сидиков, Г.А. Пакирдинова, К.М. Сайдуллаева. Результаты эффективности действия иглотерапии на гипофизарно-яичниковую систему женщин больных атопическим дерматитом 122

А.Б. Рахматов, З.Ф. Аширов, А.П. Холиеров, К.К. Юлдашев. Клинический полиморфизм красного плоского лишая.....125

Н. Ходжаева. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития мелазмы.....128

У.Ю. Сабиров, Б.А. Султонов. Клинические проявления красного плоского лишая 135

А.Б. Рахматов, Ю.А. Алимухамедова. Роль ПЦР при диагностике отрубевидного лишая 139

Ф.Ш. Хамидов, К.З. Ботиров. Псориатик ва ревматоидли артритларни метотрексат билан даволаш 142

М.Ф. Хомидов, Д.Х. Абдиева, А.Б. Рахматов. Актуальные проблемы врожденного буллезного эпидермолиза в Таджикистане 153

У.Ю. Сабиров, Н. Ходжаева. Диагностическая эффективность неинвазивного метода определения морфологического типа мелазмы 157

Ф.Ш. Хамидов, Б.М. Саримсаков. ЗАХМ: Сифилитик алопеция ягона клиник белги 161

Н.Б. Ходжаева. Сравнительный анализ результатов лечения меланиновых дисхромий кожи 165

Н.Дж. Икрамова, Ш.З. Мавлянова, Ю.А. Алимухамедова, М.Ф. Ибрагимова. Клинико-иммунологическая характеристика трихофитии у детей 171

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

А.Б. Рахматов, М.К. Халдарбеков. Случай врожденной пойкилодермии Ротмунда-Томсона 175

Ш.З. Мавлянова, А.И. Исмагилов, М.С. Мутавалиев, Ш.Т. Ганиева, О.В. Соаткулова. Клинический случай ксеродерма пигментная 177

А.Б. Рахматов, С.Ш. Бегимкулов, И.А. Самарходжаева. Клинический случай мадароза 180

Б.А. Аляви, А.В. Фазылов, А.Ю. Ибрагимов, Х.А. Юнусова, Х.А. Абдуллаев, О.М. Абдурахманов. Клинический случай. Состояние тромбоцитопенического синдрома после перенесенной постковидной инфекции (COVID-19) 182

А.Б. Рахматов, С.Ш. Бегимкулов, Ж.Ш. Нарзиев. Семейный случай перемежающейся аплазии волос (Монилетрикс) 185

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

С.С. Арифов, Л.В. Белова. Врачи-подвижники в борьбе с сифилисом, заразными кожными болезнями и лепрой в России и туркестане (конец XIX – начало XX вв.). Взгляд из XXI века. Сообщение 1 189

Л.В. Белова, С.С. Арифов. К истории первого описания хронической трихофитии гладкой кожи в россии – Л.В. Штамова и Я.З. Штамов. Лепролог из Ташкента – Н.В. Шилов. Годы и судьбы 193

ХРОНИКА

У.Ю. Сабиров, А.Ш. Иноятов, А.И. Исмагилов, Ж.Б. Муллаханов. ОТЧЕТ О проведении VIII съезда дерматовенерологов и косметологов Узбекистана (7–8 октября 2022 года, г. Ташкент) 199

Отчет о проведении проекта World Skin Health Day, проведенного совместно с of the International League of Dermatological Societies (ILDS) and the International Society of Dermatology (ISD) (29 августа 2019 г., г. Ташкент, Узбекистан) 200

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК:616.594.14-092:612.015.3

АНДРОГЕННАЯ АЛОПЕЦИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Ф.В. АЗИМОВА, З.Н. МАВЛЯНОВА

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

АНДРОГЕНЕТИК АЛОПЕЦИЯ ВА МЕТАБОЛИК БУЗИЛИШЛАР

Ф.В. Азимова, З.Н. Мавлянова

Ушбу мақолада андрогенетик алопесиянинг молекуляр механизмлари ҳақида адабиёт маълумотлари келтирилган. Адабиёт маълумотлари шуни кўрсатадики, андрогенетик алопеция ва юрак-қон томир касалликлари ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ушбу патологияларнинг умумий патогенетик механизми ҳақида саволтуғдиради ва андрогенетик алопеция муаммоси метаболик синдром, коронар артерия касаллиги, инсулин қаршилиги ва бошқа жиддий беморлар ҳаётининг қисқаришиг асабаб боладиган касалликларни яширади.

Калит сўзлар: андроген алопеция, тестестерон, дигидротестерон, инсулин карашилик, сочфолликули, хитиназа-3-га ўхшаш протеин 1.

SUMMARY

ANDROGENETIC ALOPECIA AND METABOLIC DISORDERS

F.V. Azimova, Z.N. Mavlyanova

This article provides literature data on the molecular mechanisms of androgenetic alopecia. Literature data indicate that the relationship between androgenetic alopecia and cardiovascular diseases raises the question of the general pathogenetic mechanism of these pathologies and the problem of androgenetic alopecia hides more serious diseases such as metabolic syndrome, coronary artery disease, insulin resistance, etc., leading to a reduction in the life of patients.

Keywords: androgenic alopecia, testosterone, dihydrotestterone,insulin resistance, hair follicle, chitinase-3-like protein 1.

РЕЗЮМЕ

В данной статье представлен обзор литературы о молекулярных механизмах андрогенетической алопеции. В литературе показано, что связь между андрогенетической алопецией и сердечно-сосудистыми заболеваниями ставит вопрос об общем патогенетическом механизме этих патологий, а проблема андрогенетической алопеции скрывает метаболический синдром, ишемическую болезнь сердца, инсулинорезистентность и другие тяжелые заболевания, вызывающие укорочение жизни. пациентов.

Ключевые слова: андрогенная алопеция, тестестерон, дигидротестерон, инсулинорезистентность, волосяной фолликул, хитиназо-3-подобный белок 1.

Андрогенная алопеция-это заболевание, характеризующееся выпадением волос у генетически предрасположенных мужчин и женщин, для развитиякоторого необходимо адекватное количество циркулирующих андрогенов и генетической предрасположенности чувствительности рецепторного аппарата волосяного фолликула, а также повышенной активности фермента 5-альфа редуктазы. Существует две формы фермента 5-α-редуктазы – тип 1 и тип 2, последний из которых играет более доминирующую роль в развитии андрогенной алопеции. Дегидротестотестерон впоследствии связывается с рецепторами андрогенов в дермальном сосочке волосяного фолликула, ингибируя аденилциклазу и активируя гены, ответственные за трансформацию крупных терминальных фолликулов в более мелкие с укороченной фазой анагена, вызывая мини-

атюризацию фолликулов (44,27).Коньюгациядигидротестостеронас андрогенными рецепторами в волосяных фолликулах кожи головы запускает активацию генов, отвечающих за постепенную трансформацию терминальных волосяных фолликулов в миниатюрные. Начало андрогенной алопеции развивается в основном в позднем подростковом возрасте, постепенное и медленно развивается с годами. Частота и степень тяжести андрогенной алопеции увеличивается с возрастом – до 30 % мужчин имеют заболевание к 30 годам, 50 % – к 50 годам и 80 % – к 70 годам.

Одним из важных патогенетических механизмов многоступенчатости воспалительного процесса вокруг волосяных фолликулов при андрогенной алопеции является микровоспаление. Клетки Лангерганса или, альтернативно, кератиноциты могут представлять антиген для инфильтрации и индукции пролиферации Т-лимфоцитов. При хронизации воспалительного процесса вместе с ремоделированием соединительной ткани, где коллагеназы играют активную роль, отмечается также перифолликулярный фиброз, подготавливая тканевый матрикс и базальные мембраны для макрофагов и адгезии Т-клеток. Последние играют большую роль в синтезе хитиназо-3-подобный протеин1 (YKL-40), который представляет собой гепарин и хитин-связывающий гликопротеин с массой 40 кДа и имеет три N-концевые аминокислоты: тирозин (Y), лизин (K) и лейцин (L). Хотя биологическая функция YKL-40 до настоящего времени неизвестна, участие YKL-40 уже было доказано при ремоделировании внеклеточного матрикса, миграции и пролиферации клеток, ангиогенеза, воспаления, вызванного макрофагами, и активности Т-клеток. Повышенный уровень YKL-40 наблюдается при заболеваниях, которые характеризуются активным воспалением и ремоделированием, такими как ишемические сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, сахарный диабет, метаболический синдром, воспалительные заболевания кишечника.

Считается, что развитие заболеваний, связанных с ожирением, связано с инициацией и установлением слабовоспалительного процесса, характеризующегося повышенными циркулирующими уровнями нескольких реактивов острой фазы воспаления, цитокинов и молекул клеточной адгезии [29, 9, 36]. Среди них гликопротеин YKL-40, который кроме всего вышеперечисленного, является мощным ангиогенным фактором и, как полагают, способствует образованию атеросклеротических бляшек. Наконец, повышенный уровень YKL-40 в сыворотке крови был обнаружен при сердечно-сосудистых заболеваниях [53, 23].

YKL-40 стимулируется местными провоспалительными цитокинами, такими как TNF-α и IL-1β и коррелирует с последними. Starkaetal. выявили, что у мужчин с ранним началом алопеции гормональный профиль аналогичен таковому у женщин с синдромом поликистоза яичников [45]. Исходя из этого, раннее начало андрогенной алопеции у мужчин является мужским фенотипом синдрома поликистоза яичников и является актуальной проблемой терапии в трихологии. Данный факт подтверждается исследованием, проведенным Matilainenetal., при котором сравнение 2 групп (1 группа – пациенты с андрогенной алопецией в возрасте от 19 до 50 лет и 2 группа – лица контрольной группы) показало достоверное увеличение частоты выявления дислипидемии, артериальной гипертензии, ожирения, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности [28].

Ученые различных стран проведенными исследованиями обнаружили, что у пациентов с андрогенной алопецией уровень YKL-40 в сыворотке был достоверно выше, чем в контрольной группе ($P < 0,001$). Следует отметить, что высоко достоверное увеличение YKL-40 наблюдалось среди мужчин и женщин с ранним дебютомзаболевания по сравнению со случаями с поздним дебютом ($P < 0,001$)[26, 21, 35]. Данный факт свидетельствует о возможной роли YKL-40 в патогенезе андрогенной алопеции даже на ранних стадиях развития заболевания, что может быть объяснено нижеследующимифакторами: цитокины, такие как трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF-β1), интерлейкин (IL)-1α и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), обладают ингибирующим и проапоптотическим действием, индуцирующим фазу катагена ритма волосяного фолликула. Уровень YKL-40 стимулируется местными провоспалительными цитокинами, такими как TNF-α и IL-1β и коррелируетс последними [51, 22].

Индийскими учеными было проведено клиническое аналитическое кросс-секционное исследование с участием мужчин в возрастной группе 18–35 лет, из которых 85 человек было клинически диагностированных случаев с ранним началом (<35 лет) андрогенной алопеции III – VIстепенипо НорвудуГамильтону и репрезентативная по возрасту и количеству контрольная группа. Клинические данные включали антропометрические измерения, артериальное давление и историю хронических заболеваний, а также исследовалиглюкозу крови, инсулинорезистентность и липидный профиль. Метаболический синдром диагностировали в соответствии с новыми критериями Международной диабетической федерации. Полученные результаты показали, что метаболический синдром наблюдался у 19 (22,4 %) пациентов с андрогенной алопецией и у 8 (9,4 %) контрольной группы ($P = 0,021$). Абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия и сниженный уровень липопротеинов высокой плотности были значительно выше у пациентов с андрогенной алопецией по сравнению с аналогичными показателями лиц контрольной группы. Но результат исследования выполнены на не-

большом размере выборки в подгруппах и отсутствие доказательств достоверной связи между метаболическим синдромом и андрогенной алопецией. Но все же исследователи считают, что ранний скрининг метаболического синдрома и его компонентов полезен для пациентов с ранним дебютом андрогенной алопеции [16].

В ранее проведенных исследованиях у пациентов с метаболическим синдромом YKL-40 положительно коррелировал с инсулинорезистентностью и обратно коррелировал с инсулиноподобным фактором роста. Следовательно, YKL-40 возможно играет непосредственную роль в патогенезе андрогенной алопеции, либо опосредованно через ассоциированный с заболеванием метаболический синдром. Также было обнаружено, что циркулирующие уровни YKL-40 положительно коррелируют с уровнями триглицеридов в плазме у пациентов с сахарным диабетом 2 и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [37, 32]. Аналогичные данные получили в своих популяционных исследованиях датские ученые, которые отмечали положительнуюдостоверную связь между уровнями YKL-40 в сыворотке и триглицеридами в плазме [48]. Основываясь на данных корреляцииYKL-40 и дислипидемии, возможно предполагать участие вышеуказанного белка в увеличении жировой ткани и развития ожирения. Зарубежные исследования доказали достоверную положительную связь уровней YKL-40 в сыворотке и индекса талия\бедра (WHR) ($\beta = 0{,}00047$ (SE 0,00012), $p < 0{,}001$), что согласуется с исследованиями ученых других стран, в котором YKL-40 в сыворотке достоверно коррелировал с показателями талии, и WHR, но не с индексом массы тела (ИМТ) (12).

Известно, что многие воспалительные цитокины, полученные из жировой ткани, оказывают прямое влияние на клетки нескольких системи органов, приводя к изменению секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы и снижению чувствительности к инсулину в мышцах, печени и жировой ткани [54, 17]. Ученые Дании в своих исследованиях отмечали повышенные уровни циркулирующего YKL-40 у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов и у пациентов с инсулинорезистентностью [38, 34] предположительно свидетельствуют о ведущей роли YKL-40 в развитии СД. Но ассоциаций между уровнями YKL-40 в сыворотке и показателями резистентности и чувствительности к инсулину в данной популяции недиабетических членов семей пациентов с СД не было выявлено и возможно утверждать, что YKL-40 фактически не играет роли в развитии резистентности к инсулину. Проведенные исследования подтверждают, что циркулирующие уровни YKL-40 увеличиваются с увеличением уровня альбуминурии как у пациентов с СД1, так и у пациентов с СД2, но увеличение их все же недостоверное [39, 10, 43]. Также были оценены возможные ассоциации уровней YKL-40 в сыворотке крови с показателями ожирения и уровнями липидов в плазме крови. Результаты показали достоверную положительную связь YKL-40 с индексом талия\бедра (WHR) и уровнями триглицеридов в плазме крови, что наводит на мысль о роли YKL-40 в воспалении низкой степени тяжести, приводящих к ожирению. Кроме того, была проведена оценка коэффициента фамильярности, h2, маркера воспаления YKL-40 в исследуемой выборке лиц, не страдающих диабетом членов семей пациентов с СД2, и результаты согласуются с предыдущими сообщениями, предполагающими, что уровни циркулирующего YKL-40 частично находятся под генетическим контролем [46].

Инсулин, как известно, синтезируется в волосяных фолликулах и окружающей ткани, поэтому может играть не последнюю роль в регуляции метаболизма андрогеновиз холестерина или ДГТ и цикла роста волос при андрогенной алопеции [58]. Гиперинсулинемияявляется фактором риска ИБС, ускоряет развитие атеросклероза и предотвращает рассасывание атеросклеротических бляшек (59).Инсулинорезистентностьтакже играет патогенетическую роль в миниатюризации волосяных фолликулов при андрогенной алопеции. Вазоактивные вещества, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией при инсулинорезистентности, приводят к нарушению микроциркуляции, перифолликулярнойвазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Вследствие чего развивается микрососудистая недостаточность, гипоксия локальных тканей и прогрессирующая миниатюризация волосяных фолликулов [57, 19]. Напротив, другие исследователи не смогли продемонстрировать значимой разницы между пациентами с андрогенной алопецией и лицами контрольной группой в отношении уровней инсулина натощак и инслинорезистентности (33). Абдель Фаттах и др. [55] в собственных исследованиях пришли к выводу, что нет достоверной связи между андрогенной алопецией и резистентностью к инсулину, но их сосуществование может способствовать ухудшению течения болезни. Доказательная база требует проведения дальнейших крупномасштабных исследований.

В исследованиях 2011 г. было показано, что значительно более высокие показатели HOMA-IR и индекса инсулинорезистентности (ИР) натощак присутствуют у пациентов с ранним дебютом андрогенной алопеции [31]. Было высказано предположение, что причиной повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с андрогенной алопецией является ИР и эндотелиальная дисфункция, вызванная дефектными параметрами MetS. В данном исследовании не было обнаружено статистически значимой разницы в группах пациентов алопецией и контроля

для ИР, которая показана как один из параметров МетС, или для значения HOMA-IR, которое принято в качестве показателя ИР (7). Таким образом, количество больных с ИР увеличивается прямопропорциональноувеличению степени андрогенной алопеции. Но исследования проведены на небольшом количестве популяции, в связи с чем результаты предположительны.

Доказанная исследователями разных стран взаимосвязь между андрогенетической алопецией и сердечно-сосудистыми заболеваниями ставит вопрос об общем патогенетическом механизме данных патологий. Основанное на практике исследование случай-контроль с участием мужчин в возрасте 19–50 лет показало поразительно повышенный риск гиперинсулинемии и расстройств, связанных с инсулинорезистентностью, таких как ожирение, гипертония и дислипидемия у мужчин с ранним началом алопеции (<35 лет) по сравнению срепрезентативными по возрасту лицами контрольной группы. Это предположение подтверждает гипотезу о том, что ранняя андрогенетическая алопеция может быть клиническим маркером резистентности к инсулину [52].

Кроме того, другое проспективное исследование, включающее в общей сложности 177 пациентов с метаболическим синдромом в соответствии с критериями III Национальной образовательной программы по лечению холестерина (NCEP-ATP III), также продемонстрировало, что уровни в сыворотке обоих YKL-40 и СРБ были значительно повышены у пациентов с метаболическим синдромом.Между тем, существовала градуированная взаимосвязь между увеличением числа компонентов метаболического синдрома и уровнями YKL-40 в сыворотке. Авторы также пришли к выводу, что уровень YKL-40 в сыворотке крови остается независимым предиктором наличия метаболического синдрома [56].

Учитывая распространенность метаболического синдрома от 7,5 % до 20 %, исследования европейских ученых были направлены на изучение взаимосвязи андрогенной алопеции у молодых пациентов с высоким уровнем холестерина и артериального давления, которые являются диагностическими критериями метаболического синдрома, и отметили, что данная взаимосвязь снижается с возрастом [49]. В 2010 году Arias-Santiagoetal. показали, что уровни липидов были выше в группе пациентов андрогенной алопецией, а количество пациентов с диагнозом метаболического синдрома было выше в группе пациентов андрогенной алопецией по сравнению с лицами контрольной группы [4].

В проведенных исследованиях турецких ученых не было выявлено статистически значимой разницы возникновения метаболического синдрома у больных андрогенной алопецией. Но, принимая во внимание последний выпуск критериев Интернациональной Диабетической Федерации Метаболического синдрома (IDF MetS) (2005 г.), которые классифицировали абдоминальное ожирение в соответствии с этническими группами и для пациентов с андрогенной алопецией, и для лиц контрольной группы(50,3).Выявлениеметаболического синдрома было значительно выше в группе пациентов с андрогенной алопецией по сравнению с лицам контрольной группы.

В исследованиях ассоциации андрогенной алопеции и метаболического синдрома пакистанскими учеными FatimaZiaSheikh, GhazalaButt, RukhshaHafeez наблюдалась значительная разница в частоте диагностики метаболического синдрома между пациентами андрогенной алопеции и контрольной группы. Случаи андрогенной алопеции имели 4-кратный достоверно повышенный риск метаболического синдрома по сравнению с лицами контрольной группой. Другие проведенные исследования показали определенную связь между андрогенной алопецией и сердечно-сосудистыми заболеваниями [14, 24]. Также ученые утверждают, что ранний дебют возникновения андрогенной алопеции связана с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы (15,8). Другие исследователи отмечают, что андрогенная алопеция имеется не только связь с резистентностью к инсулину [25, 18], но и связанные с последней системные расстройства, включая гиперинсулинемию, ожирение, гипертензию и дислипидемию, т.е. различные компоненты метаболического синдрома. ИсследованияAcibucuetal. показали, что частота инсулинорезистентности и метаболического синдрома была значительно выше у 80 пациентов с ранним началом андрогенной алопеции [1].

Результаты некоторых ученых подтверждают рекомендации по оценке степени инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых заболеванийу у молодых мужчин со стадией IIIандрогенной алопеции и выше в соответствии с классификацией Гамильтона-Норвуда (José Gerardo González-González 1, Leonardo G Mancillas-Adame 2009).

Итальянские ученые (Р. Каннарелла, С.Л. Виньера, Р.А. Кондорелли 2017) в исследованиях обнаружили связь между андрогенной алопецией и более высоким риском развития ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистыми факторами. В соответствии с выдвинутыми доказательствами, результаты метаанализа подтверждали гипотезу о том, что мужчины с ранним началом андрогенной алопеции подвержены риску метаболических нарушений, имея нарушенный метаболический профиль уже во втором десятилетии по сравнению с контрольной группой.

Была выявлена значительная связь между андрогенной алопецией и рассеянным склерозом и ЛПВП, что имело особое значение у пациентов с умеренной или тяжелой степенью андрогенной

алопеции [47]. Пациенты с андрогенной алопецией средней или тяжелой степени могут иметь более высокий риск развития рассеянного склероза, и раннее выявление серьезной патологии имеет важное значение для раннего вмешательства и тем самым, снижение риска развития опасных осложнений [2, 13, 6]. Следует отметить, что гипертония была широко распространена у мужского пола с ранним началом андрогенной алопеции и это дает ключ к пониманию того, что раннее начало андрогенной алопецииявляется важным фактором, предполагающим к раннему развитию ишемической болезни сердца [30, 5]. Сообщалось о гормональных и метаболических нарушениях у мужчин с ранним началом андрогенной алопеции [11].

Исследования египетских ученых на относительно небольшом количестве пациентов [20] показала, что YKL-40 может играть роль в патогенезе андрогенной алопеции за счет прямых механизмов и косвенно через ассоциированный с последнимрассеянного склероза. Они продемонстрировали, что не только уровень YKL-40 в сыворотке повышен у пациентов с андрогенной алопецией, но и возможность отражения раннегодебюта рассеянного склероза, длительность и тяжесть заболевания. YKL-40 является многообещающим чувствительным биомаркером для понимания патогенеза андрогенной алопеции и выявления ранних случаев рассеянного склероза.

Исходя из вышеуказанного, пациентов с андрогенной алопецией следует оценивать на предмет гликемического и липидного профилей, а индекс массы тела следует контролировать в молодом возрасте, чтобы предотвратить развитие метаболическихнарушений и сердечно-сосудистыхзаболеваний, гораздо более грозных, чем андрогенная алопеция. Проводящие в данное время нашиисследования направлены на изучение взаимосвязи андрогенной алопеции и метаболического синдрома в узбекской популяции, раннем выявлении патологии сердечно-сосудистой системы, инсулинорезистентности, результаты которых позволят выявить новые патогенетические механизмы развития заболевания и усовершенствовать терапию андрогенной алопеции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Acibucu F., Kayatas M., Candan F. The association of insulin resistance and metabolic syndrome in early androgenetic alopecia. Singapore medical journal 2010; 51(12):931–6.
2. Acibucu F., Kayatas M., Candan F. The association of insulin resistance and metabolic syndrome in early androgenetic alopecia. Singapore Med J. 2010; 51:931–6.
3. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med. 2006; 23:469–480.
4. Arias-Santiago S., Gutierrez-Salmeron M.T., Buendia-Eisman A. et al. A comparative study of dyslipidaemia in men and woman with androgenic alopecia. Acta Derm Venereol. 2010; 90:485–487.
5. Arias-Santiago S., Gutiérrez-Salmerón M.T., Castellote-Caballero L., Buendía-Eisman A., Naranjo-Sintes R. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: A comparative study. J Am Acad Dermatol. 2010;63:420–9.
6. Bakry O.A., Shoeib M.A., El Shafiee M.K., Hassan A. Androgenetic alopecia, metabolic syndrome, and insulin resistance: Is there any association? A case-control study. Indian Dermatol Online J. 2014; 5:276–81.
7. Balkau B., Charles M.A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med. 1999; 16:442–443.
8. Banger H.S., Malhotra S.K., Singh S., Mahajan M. Is early onset androgenic alopecia a marker of metabolic syndrome and carotid artery atherosclerosis in young Indian male patients? Int J Trichol 2015; 7(4):141–47. doi: 10.4103/0974-7753.171566.
9. Boden G. (2011) Obesity, insulin resistance and free fatty acids. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 18: 139–143. 10.1097/MED.0b013e3283444b09 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Brix J.M., Hollerl F., Koppensteiner R., Schernthaner G., Schernthaner G.H. (2011) YKL-40 in type 2 diabetic patients with different levels of albuminuria. Eur.J.Clin.Invest 41: 589–596. 10.1111/j.1365–2362.2010.02446.x
11. Cannarella R., La Vignera S., Condorelli R.A., Calogero A.E. Glycolipid and hormonal profiles in young men with early-onset androgenetic alopecia: A meta-analysis. SciRep. 2017;7:7801.
12. Catalan V., Gomez-Ambrosi J., Rodriguez A., Ramirez B., Rotellar F., Valenti V. et al. (2011) Increased circulating and visceral adipose tissue expression levels of YKL-40 in obesity-associated type 2 diabetes are related to inflammation: impact of conventional weight loss and gastric bypass. J. Clin. Endocrinol. Metab 96: 200–209. 10.1210/jc.2010-0994
13. Chakrabarty S., Hariharan R., Gowda D., Suresh H. Association of premature androgenetic alopecia and metabolic syndrome in a young Indian population. Int J Trichol. 2014;6:50–3.

14. Cotton S.G., Nixon J.M., Carpenter R.G., Evans D.W. Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls. Br Heart J 1972; 34(5):458. doi: 10.1136/hrt.34.5.458.
15. Gopinath H, Upadya GM. Metabolic syndrome in androgenic alopecia. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2016; 82(4):404-8. doi: 10.4103/0378-6323.174421.
16. Gopinath H., Upadya G.M. Metabolic syndrome in androgenic alopecia, Indian journal of dermatology. Venereology and Leprology, 82 (2016), pp. 404–408
17. Hajer G.R., van Haeften T.W., Visseren F.L. (2008) Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. Eur. Heart J. 29: 2959–2971. 10.1093/eurheartj/ehn387
18. Hirsso P., Rajala U., Hiltunen L., Jokelainen J., Keinänen-Kiukaanniemi S., Näyhä S. Obesity and low-grade inflammation among young Finnish men with early-onset alopecia. Dermatology 2007; 214(2):125-9. doi: 10.1159/0000 98570.
19. Horton R., Pasupuletti V., Antonipillai I. Индукция стероида 5а-редуктазы андрогенами может быть опосредована инсулиноподобным фактором роста 1. Эндокринология. 1993; 133: 447–51.
20. I Doaa M. Elhabak and Walid Abdel Abdel Halim. n YKL-40 A Sensitive Biomarker for Early Androgenetic Alopecia and Early Hidden Metabolic Syndrome. t J Trichology. 2020 Mar-Apr; 12(2): 49–55. Published online 2020 May 5. doi: 10.4103/ijt.ijt_100_19. PMCID: PMC7362967
21. Itami S., Kurata S., Takayasu S. Androgen induction of follicular epithelial cell growth is mediated via insulin-like growth factor-I from dermal papilla cells. BiochemBiophys Res Commun. 1995; 212:988–94.
22. Kazakova M.H., Batalov A.Z., Mateva N.G., Kolarov Z.G., Sarafian V.S. YKL-40 and cytokines – A new diagnostic constellation in rheumatoid arthritis? Folia Med (Plovdiv) 2017;59:37–42.
23. Kucur M., Isman F.K., Karadag B., Vural V.A., Tavsanoglu S. (2007) Serum YKL-40 levels in patients with coronary artery disease. Coron. Artery Dis. 18: 391–396.
24. Lesko S.M., Rosenberg L., Shapiro S.A. case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. JAMA 1993; 269(8): 998–1003.
25. Lesko S.M., Rosenberg L., Shapiro S. A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. JAMA 1993; 269(8):998–1003.
26. Li Z.J., Choi HI, Choi D.K., Sohn K.C., Im M., Seo Y.J. et al. Autologous platelet-rich plasma: A potential therapeutic tool for promoting hair growth. Dermatol Surg. 2012;38:1040–6.
27. Lolli F., Pallotti F., Rossi A., Fortuna M.C., Caro G., Lenzi A., et al. (2017). Androgenetic alopecia: a review. Endocrine 57 9–17.
28. Matilainen V.A., Makinen P.K., Keinanen-Kiukaanniemi S.M. Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, case–control study. J Cardiovasc Risk. 2001; 8:147–151.
29. Maury E., Brichard S.M. (2010) Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. Mol. Cell Endocrinol. 314: 1–16. 10.1016/j.mce.2009.07.031 [Pub Med] [Cross Ref] [Google Scholar]
30. Mumcuoglu C., Ekmekci T.R., Ucak S. The investigation of insulin resistance and metabolic syndrome in male patients with early-onset androgenetic alopecia. Eur J Dermatol. 2010; 21:79–82.
31. Mumcuoğlu C., Ekmekci T.R., Ucak S. The investigation of insulin resistance and metabolic syndrome in male patients with early-onset androgenetic alopecia. Eur J Dermatol. 2011; 21:79–82.
32. Mygind N.D., Harutyunyan M.J., Mathiasen A.B., Ripa R.S., Thune J.J., Gøtze J.P., et al. (2011) The influence of statin treatment on the inflammatory biomarkers YKL-40 and HsCRP in patients with stable coronary artery disease. Inflamm.Res. 60: 281–287. 10.1007/s00011-010-0266-5
33. Nabaie et al. [Набаи Л., Каванд С., Робати Р.М., Саррафи-Рад Н., Каванд С., Шаххоли Л. и др. Андрогенная алопеция и резистентность к инсулину: действительно ли они связаны? Клин Эксп Дерматол. 2009; 34: 694–697].
34. Nielsen A.R., Erikstrup C., Johansen J.S., Fischer C.P., Plomgaard P., Krogh-Madsen R. et al. (2008) Plasma YKL-40: a BMI-independent marker of type 2 diabetes. Diabetes 57: 3078–3082. 10.2337/db08-0182
35. Philpott M. In hair and its disorders: Biology, research and management. In: Camacho F., Randal L.V., Price V, editors. The Roles of Growth Factors in Hair Follicles: Investigations using Cultured Hair Follicles. London: Martin Dunitz; 2001. pp. 103–113.
36. Pickup J.C. (2004) Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetes Care 27: 813–823.
37. Rathcke C.N., Johansen J.S., Vestergaard H. (2006) YKL-40, a biomarker of inflammation, is elevated in patients with type 2 diabetes and is related to insulin resistance. Inflamm. Res. 55: 53–59.
38. Rathcke C.N., Johansen J.S., Vestergaard H. (2006) YKL-40, a biomarker of inflammation, is elevated in patients with type 2 diabetes and is related to insulin resistance. Inflamm. Res. 55: 53–59.
39. Rathcke C.N., Persson F., Tarnow L., Rossing P., Vestergaard H. (2009) YKL-40, a marker of inflammation and endothelial dysfunction, is

elevated in patients with type 1 diabetes and increases with levels of albuminuria. Diabetes Care 32: 323–328. 10.2337/dc08–1144
40. Rathcke C.N., Vestergaard H. (2006) YKL-40, a new inflammatory marker with relation to insulin resistance and with a role in endothelial dysfunction and atherosclerosis. Inflamm.Res. 55: 221–227.
41. Rathcke C.N., Vestergaard H. (2009) YKL-40-an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. Cardiovasc.Diabetol. 8: 61 10.1186/1475–2840–8-61 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Rehli M., Krause S.W., Andreesen R. (1997) Molecular characterization of the gene for human cartilage gp-39 (CHI3L1), a member of the chitinase protein family and marker for late stages of macrophage differentiation. Genomics 43: 221–225.
43. Rondbjerg A.K., Omerovic E., Vestergaard H. (2011) YKL-40 levels are independently associated with albuminuria in type 2 diabetes. Cardiovasc.Diabetol. 10: 54 10.1186/1475–2840–10–54
44. Severi G., Sinclair R., Hopper J., English D., McCredie M., Boyle P. et al. (2003). Androgenetic alopecia in men aged 40–69 years: prevalence and risk factors. Br. J. Dermatol. 149 1207–1213. 10.1111/j.1365–2133.2003.
45. Starka L., Duskova M., Cermakova I. et al. Premature androgenic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome? EndocrRegul. 2005;39:127–131.
46. Stine B. Thomsen, 1,* Anette P. Gjesing, 1 Camilla N. Rathcke, 2 Claus T. Ekstrøm, 3 Hans Eiberg, 4 Torben Hansen, 1, 5 Oluf Pedersen, 1, 6, 7 and Henrik Vestergaard . Associations of the Inflammatory Marker YKL-40 with Measures of Obesity and Dyslipidaemia in Individuals at High Risk of Type 2 Diabete. PLoS One. 2015; 10(7): e0133672.Published online 2015 Jul 21. doi: 10.1371/journal.pone.0133672
47. Su L.H., Chen T.H. Association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome in men: A community-based survey. Br J Dermatol. 2010;163:371–7.
48. Thomsen S.B., Rathcke C.N., Skaaby T., Linneberg A., Vestergaard H. (2012) The Association between genetic variations of CHI3L1, levels of the encoded glycoprotein YKL-40 and the lipid profile in a Danish population. PLoS.One. 7: e47094 10.1371/journal.pone.0047094
49. Trevisan M., Farinaro E., Krogh V. et al. Baldness and coronary heart disease risk factors. J ClinEpidemiol. 1993;46:1213–1218.
50. Türk Endokrinolojive Metabolizma Hastalıkları Derneği, Metabolik Sendrom Kılavuzu; 2009.
51. Umapathy D., Dornadula S., Krishnamoorthy E., Mariappanadar V., Viswanathan V., Ramkumar KM. YKL-40: A biomarker for early nephropathy in type 2 diabetic patients and its association with inflammatory cytokines. Immunobiology. 2018;223:718–27.
52. Matilainen V., Koskela P., Keinänen-Kiukaanniemi S. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. Lancet. 2000 Sep 30;356(9236):1165-6. doi: 10.1016/S0140–6736(00)02763-X.
53. Wang Y., Ripa R.S., Johansen J.S., Gabrielsen A., Steinbruchel D.A., Friis T. et al. (2008) YKL-40 a new biomarker in patients with acute coronary syndrome or stable coronary artery disease. Scand.Cardiovasc.J. 42: 295–302. 10.1080/14017430802220567 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Zhao Y.F., Feng D.D., Chen C. (2006) Contribution of adipocyte-derived factors to beta-cell dysfunction in diabetes. Int.J.Biochem.Cell Biol. 38: 804–819.
55. Абдель Фаттах Н.С., Дарвиш Ю.В. Андрогенная алопеция и резистентность к инсулину: действительно ли они связаны? Int J Дерматол. 2011; 50: 417–22.
56. Акбога М.К., Ялчин Р., Шахинарслан А., Йылмаз Демирташ Ч., Пасаоглу Х., А. Абаджи. Повышение уровня YKL-40 в сыворотке связано с наличием и тяжестью метаболического синдрома, Анатолий J Cardiol, 16 (12) (2016), С. 953–958.
57. Матилайнен В., Лааксо М., Хирсо П., Коскела П., Раджала У., Кейнянен-Киукаанниеми С. Выпадение волос, резистентность к инсулину и наследственность у женщин среднего возраста. Популяционное исследование J Cardiovasc Risk. 2003; 10: 227–231.
58. Набаи Л., Каванд С., Робати Р.М., Саррафи-Рад Н., Каванд С., Шаххоли Л. и др. Андрогенная алопеция и резистентность к инсулину: действительно ли они связаны? Клин ЭкспДерматол. 2009; 34: 694–697.
59. Руис-Торрес А., Мелон Дж., Муньос Ф.Дж. Инсулин стимулирует синтез коллагена в гладкомышечных клетках сосудов у пожилых больных Геронтология. 1998; 44: 144–148.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА
(Литературный обзор)

Ш.З. МАВЛЯНОВА, Э.В. КОЛДАРОВА, Ш.Н. МИРЗАКУЛОВА, Г.Р. РАЗИКОВА

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

АТОПИК ДЕРМАТИТНИ ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ УСУЛЛАРИ (Адабиёт шарҳи)

Ш.З. Мавлянова, Э.В. Колдарова, Ш.Н. Мирзакулова, Г.Р. Разикова

Мақолада атопик дерматитни даволашнинг замонавий ёндашувлари ифодаланган, улар индивидуал толерантликни ҳисобга олган ҳолда комплекс даволашни ўз ичига олади: теринінг доимий намланиши, зўрайиш омилларини келтириб чиқарувчи (аллергенлар, эмотционал стресс, теринінг сезувчанлиги) аниқлаш ва уларни йўқ қилиш, шунингдек даволовчи фармакологик дори воситаларининг қўлланилиши ҳақида таъриф берилган.

Калит сўзлар: атопик дерматит, даволаш, дупилумаб, кризаборол, кальциневрин ингибиторлари,экстракорпорал фотокимёвий терапия, фототерапия.

SUMMARY

MODERN METHODS OF TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS (Literature review)

Sh.Z. Mavlyanova, E.V. Koldarova, Sh.N. Mirzakulova, G.R. Razikova

The article describes the modern approaches to the treatment of atopic dermatitis (AD), which include comprehensive treatment, taking into account individual tolerance: the constant hydration of the skin, detection and elimination of provoking worsening factors (allergens, emotional stress, skin irritants), as well as pharmacologic agents**.** Several new drugs are currently undergoing phase III clinical trials that will provide additional options for the treatment of mild to moderate and moderate to severe atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, treatment, dupilumab, crisaborol, calcineurin inhibitors, extracorporeal photochemotherapy, phototherapy.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА (Литературный обзор)

Ш.З. Мавлянова, Э.В. Колдарова, Ш.Н. Мирзакулова, Г.Р. Разикова

В статье изложены современные подходы к лечению атопического дерматита, которые включают в себя комплексное лечение с учетом индивидуальной переносимости: постоянная гидратация кожи, выявление и исключение провоцирующих обострение факторов (аллергены, эмоциональное напряжение, раздражители кожи), а также фармакологические препараты. В настоящее время проходит IIIфаза клинических испытаний нескольких новых препаратов, которые предоставят дополнительные возможности для лечения атопического дерматита от легкой до умеренной и от умеренной до тяжелой степени.

Ключевые слова: атопический дерматит, лечение, дупилумаб, кризаборол, ингибиторы кальциневрина, экстракорпоральная фотохимиотерапия, фототерапия.

Атопический дерматит (АтД) является мультифакториальным заболеванием кожи, характеризующимся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии элементов [1–12, 14–27]. Данное определение основано на изменившихся в последнее десятилетие представлениях об этиопатогенезеАтД, который является чрезвычайно сложным, т. к. в формировании его принимают участие многие факторы. Среди них значительное место отводится дисфункции иммунной системы, генетическим дефектам кожного барьера, нарушению нейровегетативной и периферической циркуляции, психофизиологическим и психосоматическим отклонениям [6, 13, 15, 24, 31].

АтД является актуальной проблемой прежде всего детской дерматологии и педиатрии, поскольку это одно из наиболее распространенных в мире кожных заболеваний у младенцев и детей – 50 % диагностируются в первый год жизни и 85 % к 5 годам[35,45].Однако АтД может проявляться в любом возрасте, при этом 26 % сообщают о начале у взрослых [].АтДподразделяется на младенческий (возраст <2 лет), детский (возраст 2–12 лет) и подростковый/взрослый (>12 лет, но не старше среднего возраста) типы в соответствии с возрастом пациента и характеристиками поражения кожи [24]. Однако в последнее время парадигма изменилась. Число случаев остающейся или впервые появившейся АтДв зрелом возрасте и даже у пожилых людей [24]увеличи-

лось, а характеристики АтДстали очевидными [36]. Следовательно, эта недавно определенная подгруппа АтДпожилых (возраст> 60 или ≥60 лет) была недавно добавлена в классификацию АтДкак четвертый подтип [45]. В настоящее время АтДсчитается пожизненным заболеванием в некоторых группах населения.

Характерные проявления АтДразличаются в зависимости от периода жизни. В младенческом возрасте на лице часто наблюдаются эритематозные и папуловезикулярные высыпания, которые часто переходят в мокнутие и образование корок. В детском возрасте более заметными становятся атопическая сухая кожа и лихенифицированная экзема изгиба конечностей. В подростковом и молодом взрослом возрасте преобладает хроническая лихенифицированная экзема верхней части тела [42]. Кожные проявления при АтДпожилого возраста в основном совпадают с проявлениями АтДу подростков / молодых взрослых [45], но обратный признак лихенифицированной экземы вокруг непораженных локтевых и коленных складок встречается чаще, чем классический признак локализованной лихенифицированной экземы в этих складках [12, 13]. Локализованная лихенифицированная экзема в локтевых и коленных складках является типичным признаком классической АтДу детей [17] и подростков / молодых взрослых, но нечасто встречается у пожилых, у которых чаще встречаются непораженные складки локтей и коленей [32]и лихенифицированная экзема вокруг складок, особенно вокруг локтевых складок, часто наблюдается в местах сгибания и разгибания конечностей [35]. Другие признаки АтД, такие как рефрактерная эритема лица (атопическое красное лицо), потеря боковых бровей (признак Хертога), подглазничные складки Денни-Моргана и экзема шеи с сетчатой, волнистой или пойкилодермической пигментацией (грязная шея) [45] наблюдается в среднетяжелых и тяжелых случаях. Также могут наблюдаться нумулярная форма экземы, папулы и узелки в форме пруриго, а также эритродермическая сыпь [18]. Клинические типы АтД пожилых в целом идентифицировано как минимум два типа АтД иммуноглобулин (Ig) E-аллергический (внешний) тип, связанный с высокими уровнями общего IgE в сыворотке (> 200 или 400 МЕ/л, в соответствии со стандартами конкретного учреждения) и IgE-опосредованная сенсибилизация к аллергенам окружающей среды; и не-IgE-аллергический (внутренний) тип с нормальным уровнем общего IgE в сыворотке и отсутствием сенсибилизации к аллергенам окружающей среды [22, 24]. Кроме того, как и в случае с детской АтД [25], неопределенный аллергический тип также встречается у пожилых пациентов с АтД, когда у пациента нормальные сывороточные уровни общего IgE и положительная реакция на аллерген-специфические IgE [22,27] – этот тип АтД является промежуточным, неопределенным состоянием. В отличие от детской АтД [21, 49] эти три клинических фенотипа у пожилых АтДимеют тенденцию присутствовать в прерывистом состоянии болезни и могут отражать различную патофизиологию [51].

Термин «атопический дерматит», как правило, определяет иммунологическую (аллергическую) концепцию патогенеза заболевания, основанную на понятии атопии как генетически обусловленной способности организма к выработке высокой концентрации общих и специфических IgE-антител в ответ на действие аллергенов окружающей среды, также наблюдается нарушение регуляции врожденных иммунных ответов, дефекты адаптивного иммунного ответа с развитием сильного иммунитета 2-го типа и измененный микробиом кожи [24, 52]. Два основных фактора риска, предрасполагающих человека к развитию АтД, включают положительный семейный анамнез атопии и мутаций потери функции в гене филаггрина [55]. Иммунные механизмы взаимосвязаны с неспецифическими механизмами. Клетки иммунной системы имеют рецепторы для медиаторов нервной системы, которая оказывает на них модулирующее действие. Поэтому нарушение вегетативной иннервации может приводить к АтД. Таким образом, в развитии АтД участвуют не только специфические (иммунные), но и неспецифические (не иммунные) механизмы. В совокупности они и определяют своеобразие реакции кожи на действие причинных факторов, выражающееся в особенностях иммунного ответа и гиперреактивности [5, 8].

АтД вызывает переживания, беспокойство, смущение, заниженную самооценку, социальную изоляцию и неуверенность в себе. Кожный зуд, расчесы и хроническое кожное воспаление приводят к выраженным нарушениям сна и повседневной деятельности, ограничивают пациента в возможности заниматься спортом и социальных взаимоотношениях. Депрессия, тревога и нарушение сна – частые сопутствующие заболевания [45, 49, 51].

Лечение пациентов с АтД должно быть комплексным с поэтапным подходом, который адаптирован в зависимости от тяжести заболевания [26, 35] и включает мероприятия, по возможности направленные на предупреждение контакта с триггерными или патогенетическими факторами.При лечении необходимо учитывать индивидуальную клиническую изменчивость заболевания,поэтому не рекомендуются применения стандартизированного правила лечения [38]. Выбор терапии в значительной степени зависит от тяжести заболевания с корректировками в зависимости от состояния пациента, возраста, наличия сопутствующих заболеваний, связанных и не связанных с атопией, ответ на лечение, опасения по поводу соблюдения режима лечения и стоимость. Лечение должно сочетаться с офи-

циальной образовательной программой лечения пациентов и лиц, осуществляющих уход для того, чтобы достичь желаемых результатов. лучшие результаты [28, 32, 41, 49]. Не стоит забывать омикробной колонизации и суперинфекции, которые могут вызвать обострение заболевания и требуют дополнительного лечения. В отдельных случаях может быть рассмотрено психосоматическое консультирование – это рекомендуется при обострениях, вызванных стрессом [16, 28].

Базовое немедикаментозное лечение

Так как у больных АтД имеется нарушение кожного барьера, которое способствует проникновению аллергенов, раздражителей и потенциально патогенных микробов в кожу, необходимо избегание триггеров, таких как, аэро- или пищевые аллергены, а также экстремальной жары, холода или влажности,которые приводят к воспалению [50, 52]. Из-за этого пациенты с АтД должны быть избирательными в отношении продуктов, которые они используют для своей коже. В целом, пациентам следует рекомендовать выбирать продукты для ухода за кожей и стирки (например, очищающие средства, увлажняющие средства, шампунь / кондиционер, макияж и моющие средства для стирки), которые «не содержат отдушек» и являются гипоаллергенными [28, 34, 12]. Важно отметить, что даже продукты «без запаха» могут быть сделаны с ароматизаторами и, таким образом, могут вызывать аллергию или вызывать раздражение. Пациентам также следует избегать использования некоторых тканей, таких как шерсть и смеси шерсти, которые могут беспокоить из-за ланолина или просто из-за текстуры, которая вызывает трение кожи и, следовательно, может ухудшить цикл «зуд-царапина» [6, 12]. Следует использовать теплую (не горячую) воду и сразу же наносить увлажняющие средства в течение 5 минут, чтобы предотвратить высыхание кожи. Пациентам рекомендуется купаться в течение короткого промежутка времени по 5–10 минут в теплой воде до одного раза в день с использованием не мыльных, гипоаллергенных и не вызывающих раздражения моющих средств или растворов для удаления любых аллергенов или раздражителей и для увлажнения кожи.

Нанесение увлажняющих кремов является неотъемлемой частью лечения АтД, поскольку их постоянное использование снижает тяжесть заболевания и, вероятно, снижает потребность в фармакологических вмешательствах [28, 35, 42] Увлажняющие средства должны содержать смягчающие, а также окклюзионные и/или увлажняющие средства для оптимизации гидратации кожи и не содержать отдушек и добавок [41, 48]. Увлажняющие средства следует применять обильно и часто, чтобы уменьшить ксероз. Наиболее эффективными увлажняющими средствами часто являются мази; однако некоторым пациентам мази могут показаться слишком жирными для повседневной деятельности, поскольку они не втираются и могут пачкать одежду и постельное белье [35, 49]. Следующим по эффективности средством является густой или «смягчающий» крем, который в идеале доступны в большом объеме [51]. Кремы могут переноситься лучше, чем мази, что может привести к лучшему соблюдению режима лечения. Следует отметить, что некоторые пациенты с множеством трещин или эрозий могут обнаружить, что многие средства местного действия «жгут» из-за добавления консервантов, таких как пропиленгликоль, сорбитанасесквиолеата, парабенов, ланолина, ароматизаторов, метилизотиазолинона и консервантов, выделяющие формальдегид [30]. Замена носителя на мазь может уменьшить эти симптомы, поскольку они часто не содержат консервантов или других потенциально раздражающих ингредиентов [35].

Местная терапия

Антисептики и антибактериальные средства

При зуде, неизбежно инфицирование поврежденных в результате расчесывания участков. Чтобы предотвратить или устранить уже развившееся инфицирование, применяют препараты, содержащие противомикробные и антисептические вещества: анилиновые красители (фукасептол, фукорцин, раствор метиленового синего 1 %), окислители (раствор перекиси водорода 3 %), галогены (хлоргексидин 0,05 %), сульфатиазол серебра (крем аргосульфан, мази дермазин, сульфаргин), нитрофураны (мазь фурацилиновая 0,2 %), висмут (мази дерматоловая 10 % и кероформная 10 %), диоксидин (мазь диоксидина 5 %), цинка пиритионат (скин-кап), мирамистин и антибиотики (мази гентамициновая 0,1 %, линкомициновая 2 %, неомициновая 0,5 %, эритромициновая 1 %, бактробан, левомеколь, левосин, фуцидин). Содержащие висмут мази сочетают антисептическое, подсушивающее и противовоспалительное действие, но обладают неприятным запахом. Мази с антибиотиками применяют при АтД с осторожностью, так как они могут оказаться аллергенными или малоэффективными из-за антибиотикоустойчивости макрофлоры [1].

Топические глюкокортикостероиды

Топические глюкокортикостероиды (ТГКС) являются препаратами первой линии для лечения острого обострения АтД, поскольку они обеспечивают более быстрые эффекты, которые приводят к уменьшению воспаления и зуда [35, 46]. Эффективность и форма выпуска ТГКС должны быть адаптированы в зависимости от возраста пациента, тяжести заболевания, локализации высыпаний, предпочтений пациента и стоимости [35]. ТГКС с низкой активностью лучше всего подходят для легкого течения заболеваний и

для чувствительных участков, таких как лицо, пах или подмышечныевпадины [25] ТГКС средней активности подходят для большинства других поверхностей тела. ТГКС с высокой активностью лучше всего использовать для толстой / лихинизированной кожи так таких как ладони / подошвы стоп и лодыжек, а также при значительном обострении. [36].Хотя высокоактивные ТГКС более эффективны, они имеют более высокий риск местных и редко даже системных побочных эффектов.

Местные ингибиторы кальциневрина (TCI)

Ингибиторы кальциневрина для местного применения, включая 0,1 % мазь такролимуса, 0,03 % мазь такролимуса и 1 % крем пимекролимус, считаются препаратами второго ряда для лечения обострений АтД [35]. TCI являются продуктами бактерий Streptomyces, которые ингибируют кальциневрин-зависимую активацию Т-клеток путем связывания с FKBP-12, который ингибирует кальциневрин, что приводит к блокаде передачи сигнала в пути Т-лимфоцитов и в конечном итоге блокирует выработку провоспалительных цитокинов [17, 35]. Противоречивые данные о взаимодействии между TCI и кожным барьером у пациентов с АтД. Некоторые исследования предполагают, что TCI снижают синтез эпидермальных липидов и антимикробных пептидов, что приводит к увеличению проницаемости кожного барьера и снижению антимикробной функции, в то время как другие предполагают, что TCI могут улучшить клинические и биофизические свойства барьерной функции [31,36]. TCI экономят стероиды, что является важным соображением для пациентов, которым может потребоваться длительное лечение ТГКС, и поэтому они подвергаются большему риску вышеупомянутых побочных эффектов. TCI уменьшают воспаление с эффективностью, аналогичной эффективности ТГКС средней активности [38, 42]. TCI могут быть подходящим выбором для пациентов с АтДна веках, лице, паху или подмышках. В то время как только 0,03 % мазь такролимуса одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для детей в возрасте от 2 до 15 лет с умеренной и тяжелой формой АтД, как такролимус 0,03 %, так и более сильная мазь 0,1 % одобрены для пациентов старше 15 лет ссредней и тяжелой степени [35]. Крем Пимекролимус 1 % одобрен для пациентов с АтДлегкой и средней степени тяжести в возрасте от 2 лет и старше [35]. Наиболее частым побочным эффектом, о котором сообщают TCI, является «жжение» кожи или «покалывание», которое может привести к тому, что некоторые пациенты преждевременно прекратят использование TCI. Однако это ощущение обычно проходит в течение недели использования. Кроме того, предварительное охлаждение тюбика TCI может уменьшить ощущение жжения [40].

Кризаборол

Кризаборол – это нестероидная мазь для местного применения, которая подавляет активность фосфодиэстеразы-4 (PDE4), внутриклеточного медиатора воспаления, разрушающего циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) [18]. В декабре 2016 г. первый местный ингибитор PDE4, мазь кризаборол 2 %, была одобрена для лечения АтД легкой и средней степени тяжести у пациентов в возрасте от 2 лет и старше [45, 46, 48]. Активность PDE4 повышена в различных типах циркулирующих иммунных клеток у пациентов с АтД. Снижение цАМФ приводит к выработке и высвобождению провоспалительных цитокинов и хемокинов (например, IL-2, IL-4 и IL-31), которые, как считается, способствуют проявлениям АтД [29, 35]. Таким образом, кризаборол может уменьшить воспаление, ингибируя PDE4, что приводит к снижению выработки цитокинов.Это лекарство было показано как безопасное и эффективное в рандомизированных контролируемых испытаниях на срок до 1 года лечения. Наиболее частым побочными эффектами, связанным с лечением, было жжение кожи [37, 43].

Противовоспалительные и противозудные средства

Не содержащие ГКС противовоспалительные и противозудные средства применяют в остром периоде при кортикофобии, затянувшемся воспалении; их чередуют (утро – вечер) с ТГКС с целью снижения стероидной нагрузки, а также назначают в подостром периоде при преобладании сухости и лихенификации. В остром периоде наиболее употребимы пасты, мази и гели, содержащие антисептик-стимулятор Дорогова, 3-я фракция (АСД-3) (2–5 % паста АСД), цинка оксид (взвесь циндол, цинковые мазь и паста), диметинден (гель фенистил), а также жидкости для примочек и влажно-высыхающих повязок, содержащие свинца ацетат (вода свинцовая или свинцовая примочка), алюминия ацетат (жидкость Бурова), резорцин (1 % раствор). В подостром периоде используют нафталанскую нефть (нафтадерм), деготь березовый (дегтярные мази и пасты), ихтиол (мазь ихтиоловая 10 и 20 %). Паста АСД 5 % – препарат, успешно конкурирующий по силе действия с ТГКС, но обладающий резким неприятным запахом. Препараты окиси цинка оказывают умеренное противовоспалительное и подсушивающее действие; они широко применяются особенно в детской практике, так как практически никогда не вызывают побочных эффектов. Березовый деготь, обладая антисептическими свойствами, улучшает кровоснабжение в очагах поражения, стимулирует регенерацию, оказывает рефлекторное действие. Его наносят

на небольшие участки на короткое время вне обострения. Ихтиоловая мазь 10 и 20 % – препарат с умеренным противовоспалительным и рассасывающим действием, применяется вне обострения на участки инфильтрации и лихенификации. Нафтадерм (10 % линимент нафталанской нефти) – мягкий противовоспалительный, противозудный, местноанестезирующий, ранозаживляющий препарат, усиливающий действие других наносимых наружно средств. Действие мазей с дегтем, нафталаном, ихтиолом, АСД-3 усиливается при наложении окклюзионных повязок, они же препятствуют загрязнению белья [1].

Средства, стимулирующие процессы регенерации и эпителизации

Средства, относящиеся к этой группе, содержат витамин А (видестим, радевит, редецил), метилурацил(мазьметилурациловая 10 %, стизамет, редецил), декспантенол (пантенол, бепантен), гемодериваты телячьей крови (актовегин, солкосерил). В мази видестим, содержащей 0,5 % ретинола пальмитата на эмульсионной основе, предусмотрена невысокая концентрация витамина А, что делает ее пригодной для применения у самых маленьких детей. Мазь радевит содержит 3 жирорастворимых витамина – А, D и Е, которые действуют как синергисты. Ретинола пальмитат дозозависимо тормозит процессы кератинизации и стимулирует эпителизацию, является местным иммуномодулятором. Успешно используются для заживления трещин и экскориаций лекарственные средства, содержащие дексапантенол, – аэрозоль пантенол, пантеноловая мазь 5 %, крем, мазь и раствор бепантен, крем бепантен плюс, содержащий, помимо дексапантенола, также хлоргексидин. Смягчающие и увлажняющие кожу лекарственные средства включают витамин А (видестим, радевит, редецил) или мочевину (кератолан, карбодерм). Действие первых осуществляется путем устранения шелушения и торможения процесса ороговения, вторых – за счет размягчения рогового слоя. Уход за кожей необходим в любом периоде заболевания. Это обусловлено ее сухостью, легкой раздражимостью и снижением протективных свойств [1].

Проактивная (поддерживающая) терапия

В случаях умеренного или рецидивирующегоАтДобычно рекомендуется проактивное лечение, поскольку было показано, что оно снижает риск рецидива [20]. Проактивная терапия определяется как использование местного противовоспалительного средства, как правило, два раза в неделю в течение 2 дней подряд (терапия выходного дня) на ранее пораженные участки кожи в сочетании с ежедневным обильным использованием увлажняющих кремов по всему телу в течение неопределенного, но длительного периода времени [18]. Как правило, в качестве местных противовоспалительных средств рекомендуются ТГКС средней активности или TCI по выбору [48]. Проактивная терапия может снизить частоту обострений АтД, минимизируя при этом потенциальные побочные эффекты, обычно связанные со средней или высокой активностью ТГКС.

Системная терапия

В случаях тяжелогоАтД с неадекватным контролем, несмотря на оптимизированное местное лечение, может быть рассмотрена системная терапия. Единственными двумя утвержденными FDA системными препаратами в США являются дупилумаб и системные глюкокортикостероиды.

Дупилумаб

Дупилумаб представляет собой полностью гуманизированноемоноклональное антитело против общей альфа-субъединицы рецепторов IL-4 и IL-13, которое блокирует действие этих двух канонических цитокинов Т-хелперов типа 2 (Th2), которые обычно обнаруживаются в коже пациентов с АтД. [50, 51]. Дупилумаб был одобрен для взрослых (в возрасте ≥18 лет) и подростков (в возрасте 12–17 лет) в марте 2017 г. и в марте. 2019, соответственно, для лечения АтД от умеренной до тяжелой степени, которая не поддалась адекватному ответу на местную терапию по рецепту, или когда такая терапия не рекомендуется [3, 4, 5, 44]. Два крупных (n = 671 и n = 708) долгосрочных (16 недель) рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования с подкожным введением дупилумаба показали быстрое и значительное улучшение тяжести заболевания[19]. документально подтвердили многочисленные эффекты дупилумаба, потенциально способствующие нормализации кожи, включая подавление медиаторов воспаления, подавление маркеров эпидермальной пролиферации и активацию генов, участвующих в функции кожного барьера [51, 52]. Добавление ТГКС к лечению дупилумабом привело к еще большему улучшению признаков и симптомов АтДпо сравнению с монотерапией [23]. Наиболее частые побочные эффекты, связанные с дупилумабом, включают ряд офтальмологических жалобв виде сухого глаза, неинфекционного конъюнктивита и блефарита. Дупилумаб не требует лабораторного мониторинга или скрининга на туберкулез или гепатит B/C. Кроме того, у пациентов, получавших дупилумаб, не наблюдается повышенного риска инфицирования. Дупилумаб рекомендуется в качестве терапии первой линии для лечения АтД средней и тяжелой степени, учитывая эффективность и безопасность, ТГКС, TCI и кризаборол можно использовать в сочетании с дупилумабом для лечения обострения болезни.

Системные глюкокортикостероиды

Системные глюкокортикостероиды (СГКС) должны использоваться редко и только в качестве моста к более устойчивому плану лечения. Нет качественных исследований, оценивающих безопасность и эффективность СГКС при АтД. Систематический обзор безопасности и эффективности СГКС при АтДрекомендовал ограничить их использование короткими курсами, когда другие варианты недоступны, для немедленного купирования острых обострений, в качестве перехода к стероидсберегающему лечению или в наиболее тяжелых, не поддающихся лечению случаях [6, 7, 8, 34]. В самых последних рекомендациях Европейской Целевой Группы по АтД предлагается начальная доза 0,5 мг/кг/день в течение 1–2 недель, которую следует постепенно снижать в течение 1 месяца для уменьшения риска синдрома отмены [10, 11]. Особое внимание следует уделять педиатрическим пациентам из-за потенциальной обеспокоенности задержки или замедления роста костей [1, 3, 5]. Альтернативные методы лечения АтД средней и тяжелой степени включают фототерапию, циклоспорин А, метотрексат, азатиоприн, микофенолятмофетил [25, 26, 35].

Циклоспорин А

Циклоспорин А одобрен для лечения АтД взрослых (старше 16 лет) как минимум в 15 европейских странах, Австралии и Японии [32]. Циклоспорин А представляет собой пероральный ингибитор кальциневрина, который подавляет активацию фактора транскрипции Т-клеток, NF-AT, и тем самым предотвращает транскрипцию ряда цитокинов, включая IL-2, тем самым уменьшая воспаление [13, 15, 16]. Исследование 2013 года показало, что циклоспорин А успешно улучшил течение АтД на 50–95 %, по оценке различных баллов клинической тяжести, после 10 дней – 8 недель лечения [23, 50]. Прямые испытания, включенные в этот обзор, показали, что циклоспорин Абыл более эффективным, чем внутривенный иммуноглобулин, преднизолон и фототерапия [34]. Последние рекомендации Американской Академии Дерматологии (AAD) рекомендуют начальную дозу 3–6 мг/кг/день, ссылаясь на то, что более высокие начальные дозы приводят к более быстрому контролю заболевания и улучшению по показателям качества жизни [32]. Доза 5 мг/кг/день обычно считается максимальной в дерматологии. Циклоспорин Арассматривается как краткосрочное или временное лечение неконтролируемого АтД, и его следует использовать для перехода (хотя и более медленного, чем СГКС) к более безопасному и долгосрочному лечению. Существует общее мнение о том, что непрерывное лечение циклоспорином Аболее 1–2 лет не рекомендуется в первую очередь из-за риска необратимого заболевания почек [28, 29]. Наиболее частые побочные эффекты циклоспорина Авключают гипертензию и нефротоксичность, которые зависят как от дозы, так и от продолжительности [45, 46]. Другие побочные эффекты включают гипертрихоз, головные боли, тошноту, диарею, гиперплазию десен и низкий уровень магния в сыворотке. Циклоспорин Аможет быть рекомендован в качестве эффективного препарата второго ряда или краткосрочного лечения умеренного и тяжелого АтД. Однако, необходимы более крупные долгосрочные исследования, чтобы полностью прояснить передовые методы мониторинга нефротоксичности при длительном более 1–2 лет применениициклоспорина А.

Метотрексат

Метотрексат представляет собой химиотерапевтическое средство, которое блокирует синтез ДНК, РНК и пуринов путем ингибирования дигидрофолатредуктазы, которая, в свою очередь, подавляет функции лимфоцитов [38]. В самых последних рекомендациях AAD рекомендуется начинать с дозировки от 7,5 до 25 мг в неделю в сочетании с 1 мг фолиевой кислоты в день для снижения токсичности метотрексата [37]. Когда клиренс или почти полный клиренс достигнут и поддерживается, прием метотрексата следует уменьшить или прекратить, используя смягчающие средства и местные средства для поддержания ремиссии. Если через 12–16 недель ответа нет, следует рассмотреть альтернативную терапию [37]. Наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота, другие симптомы со стороны ЖКТ и стоматит. Наиболее серьезными побочными эффектами являются угнетение костного мозга, легочный фиброз и гепатотоксичность. Считается, что риск этих потенциально серьезных побочных эффектов ниже в популяции АтД по сравнению с пациентами с псориазом, возможно, из-за более низких показателей ожирения, алкоголизма и т. д. метаболический синдром и полипрагмазия [19]. Метотрексат рекомендуется в качестве варианта третьей линии для длительного лечения детей (≥8 лет) и взрослых с АтД от умеренной до тяжелой степени тяжести. Это лечение может быть особенно полезно для пациентов, не являющихся кандидатами на циклоспорин А.

Микофенолятмофетил

Микофенолятмофетил (ММФ) и микофенолят натрия подавляют синтез пурина в В- и Т-лимфоцитах путем прямого ингибирования инозинмонофосфатдегидрогеназы [49]. Общая эффективность ММФ зависит от полиморфизма UGT1A9, который в конечном итоге влияет на метаболизм ММФ [48]. В исследовании 2017 года, посвященном оценке активности фермента UGT1A9 и ММФбиодоступность, 85 % субъек-

тов с полиморфизмом UGT1A9 не отвечали на ММФ, предположительно из-за неоптимального воздействия ММФ [47]. Исследования, оценивающие эффективность ММФ при АтД, крайне ограничены. Были проведены две небольшие (n=14, n=12) ретроспективные серии случаев использования ММФ в качестве монотерапии у детей (возраст 2–17 лет), и результаты показали значительное улучшение тяжести заболевания [51, 52]. Рекомендуется начальные дозы ММФ составляют 1000–1500 мг два раза в день для взрослых и 20–50 мг/кг/день для детей [21, 23]. Необходимы более крупные долгосрочные рандомизированные контрольные исследования, чтобы дать какие-либо дальнейшие рекомендации по дозировке, мониторингу и долгосрочной терапии умеренной и тяжелой АтД. Скрининг на полиморфизм UGT1A9 до начала лечения может быть рассмотрен для выявления потенциальных лиц, не отвечающих на ММФ.

Азатиоприн

Азатиоприн (АЗА) действует путем ингибирования синтеза пуринов и, следовательно, ингибирует производство РНК и ДНК, особенно в высокопролиферативных клетках, таких как белые кровяные тельца, обычно обнаруживаемые при многих воспалительных заболеваниях [21, 29]. Он одобрен FDA для лечения ревматоидного артрита и профилактики отторжения почечного трансплантата. но используется не по назначению при невосприимчивом АтД. Эффективность АЗА в лечении АтД оценивалась в нескольких исследованиях. Знание уровня тиопуринметилтрансферазы (ТРМТ) у пациента до лечения важно, поскольку низкая или отсутствующая активность фермента увеличивает риск токсичности АЗА, такой как миелосупрессия. В последних рекомендациях по дозировке, установленных AAD, рекомендуется диапазон доз от 1 до 3 мг/кг/день [32]. Отмечен отсроченный терапевтический эффект, когда АЗА требует более 1–2 недели приема лекарств для достижения полного клинического эффекта, затем прием АЗА следует сократить до прекращения с использованием ТГКС, TCI и смягчающих средств для поддержания. Наиболее частые побочные эффекты АЗА включают тошноту и рвоту [39, 40, 42]. Долгосрочное применение АЗАприводит к лимфопении, прогрессирующей анемии, немеланомному раку кожи и временномуповышению ферментов печени [11, 13]. АЗА рекомендуется в качестве лечения третьей линии для лечения АтД от умеренной до тяжелой, учитывая его умеренный уровень эффективности, как показано в нескольких небольших исследованиях. АЗА обычно назначается пациентам, которые не являются кандидатами на лечение другими препаратами третьей линии, учитывая его профиль безопасности.

Экстракорпоральная фотохимиотерапия

Экстракорпоральаяй фотохимиотерапия (ЭФХТ), син. – фотоферез – метод, основанный на приеме внутрь 8-метоксипсоралена и последующем лейкоферезе, в ходе которого лейкоциты пациентов подвергаются экстракорпоральному воздействию ультрафиолетового излучения (УФИ). Сообщения об эффективности ЭФХТ при АтД немногочисленны и основаны на единичных наблюдениях. Так, по данным H.I. Richter и соавт. (1998) и B.Prinz и соавт. (1994), этот метод был эффективен при распространенных, резистентных к терапии формах заболевания и приводил к снижению уровня IgE [31, 33]. H.I. Richter и соавт. (1998) подчеркивают, что сеансы ЭФХТ с 2-недельными интервалами оказались эффективными при лечении 3 больных этим заболеванием, резистентных к глюкокортикоидам, циклоспорину, фототерапии и ПУВА-терапии [21, 25]. Важно учитывать, что все исследователи подтверждают хорошую переносимость ЭФХТ, который за рубежом проводится по методике: два дня подряд с 2–4-недельным интервалом. Так в исследовании Молочкова и соавт. [7] определялась оценка клинической эффективности ЭФХТ при АтД на основе изучения динамики индекса SCORAD, а также показателей клеточного и гуморального иммунитета.Курс лечения состоял из 4 процедур, проводимых через день.Иммунорегуляторное действие ЭФХТ при АтД заключается и в активации цитолитической функции Т-лимфоцитов. Об этом свидетельствовал высокий коэффициент корреляционных взаимоотношений активационного антигена CD38 и киллерных Т-лимфоцитов, а также присутствие интегриновой молекулы адгезии MAC-1 (CD11b) на киллерных Т-лимфоцитах. Корреляция экспрессии лимфоплазмоцитов с увеличением IgG у больных АтД под действием ЭФХТ указывала на восстановление регуляторных механизмов нормального антителообразования. Таким образом, ЭФХТ является эффективным методом лечения тяжелых больных АтД, позволяющим добиться клинической ремиссии патологического процесса в течение короткого времени. В отличие от других методов лечения, ЭФХТ не приводит к осложнениям и побочным эффектам. В процессе изучения характера межклеточного взаимодействия и иммунофенотипа у больных АтД было установлено, что клинические проявления при этом заболевании обусловлены отсутствием необходимых условий для генерации зрелых эффекторов Т-клеточного иммунного ответа, с развитием Th2, нарушением гомеостаза «наивных» Т-лимфоцитов вследствие блокады механизмов апоптоза. Применение ЭФХТ приводит к генерации армированных эффекторов Т-клеточной иммунной системы, что способствует восстановлению иммунного гомеостаза. В результате данного лечения происходит снижение

активности лимфоплазмоцитов и восстановление механизмов естественной иммунотолерантности, а также нормального антителообразования, что коррелирует с клиническим улучшением.

Фототерапия

В практике применяют несколько методов ультрафиолетовой терапии: селективнуюфототерапию (широкополосную средневолновую ультрафиолетовую терапию с длиной волны 280–320 нм), комбинированную средне длинноволновую ультрафиолетовую терапию (УФАВ-терапию с длиной волны 280–400 нм), узкополосную средневолновую ультрафиолетовую терапию с максимумом эмиссии на длине волны 311 нм [3, 4]. Применение селективной и комбинированной средне-длинноволновой ультрафиолетовой терапии показано лишь при лечении легких форм [9]; Узкополосная фототерапия с длиной волны 311 нм эффективна не у всех больных, а проведение фотохимиотерапии нередко сопровождается развитием фототоксических реакций, тошноты, рвоты, повышенным риском развития рака кожи и имеет ограничения в связи с наличием ряда противопоказаний: непереносимость фотосенсибилизаторов, наличие катаракты, функциональных нарушений печени и почек и др. [7, 9]. Было показано, что УФИ является эффективным методом лечения умеренного и тяжелогоАтД из-за его предполагаемой способности уменьшать колонизацию золотистого стафилококка, улучшать барьерную функцию кожи, уменьшать зуд и воспаление тканей, связанное с АтД [42]. Фототерапия UVA1 диапазона с длиной волны 350–400 нм обладает хорошей проникающей способностью в глубокие слои кожи и оказывает выраженное иммуносупрессивное и противовоспалительное действие, которое опосредовано индукцией апоптоза лимфоцитов в клеточных дермальных инфильтратах, снижением количества и активности клеток Лангерганса в коже, изменением экспрессии цитокинов и клеточных рецепторов к ним; хуже, чем UVB диапазон, поглощается ДНК; увеличивает количество интерстициальной коллагеназы, вызывающей деградацию коллагена [11, 17]. 428 исследований и 19 рандомизированных контролируемых испытаний, в которых приняли участие более 900 субъектов, показали, что фототерапия со средней дозой UVA1 и узкополосная (NB) – UVB фототерапия являются наиболее безопасными и наиболее эффективными методами фототерапии для пациентов с АтД средней и тяжелой степени [33, 46, 47]. Было также показано, что NB-UVB безопасен и эффективен для детей в возрасте от 3 лет; тем не менее, она обычно рекомендуется для детей старшего возраста [33]. Фототерапия обычно хорошо переносится пациентами. Возможные побочные эффекты включают ксероз, зуд, эритему и жжение кожи [47]. Потенциал фотоканцерогенеза при фототерапии как UVA1, так и NB-UVB не определен [46]. NB-UVB является наиболее часто используемым методом фототерапии для лечения АтД. NB-UVB и средняя доза UVA1, рекомендуется в качестве метода лечения второй линии как для краткосрочного, так и для долгосрочного лечения умеренного и тяжелогоАтД у детей и взрослых, учитывая ее профиль безопасности и эффективности. UVA1 терапия не требует использования фотосенсибилизирующих препаратов, не вызывает фотосенсибилизации и может применяться у больных, имеющих противопоказания к применению псораленовых фотосенсибилизаторов [2]. Фототерапию можно использовать в сочетании со смягчающими средствами и ТГКС, чтобы уменьшить обострения. Фототерапия обычно не рекомендуется младенцам и детям младшего возраста, пока они не смогут спокойно стоять в аппарате и надевать соответствующие средства защиты глаз.

Если пациенты не реагируют на какое-либо из вышеупомянутых доступных методов лечения АтД, необходимо изучить такие факторы, как плохое соблюдение режима лечения и неправильное использование назначенной терапии. Учитывая масштабы дезинформации, доступной для пациентов и / или лиц, осуществляющих уход за ними, о методах лечения АтД, крайне важно, чтобы врачи предоставляли четкие и простые для понимания инструкции, чтобы пациенты понимали предписанный режим лечения и чувствовали себя комфортно. Кроме того, особое внимание следует уделять хроническому рецидивирующему и ремиттирующему характеру этого заболевания, и необходимо продолжать соответствующее лечение, несмотря на улучшение тяжести заболевания с помощью предписанной схемы лечения. Если установлено, что плохое соблюдение режима лечения и неправильное использование лекарств не приводят к неэффективности лечения, необходимо изучить другие факторы, включая реакции гиперчувствительности на местные методы лечения, кожные инфекции и другие усугубляющие факторы окружающей среды. Если эти факторы можно исключить, тогда необходимо исключить имитаторыАтД, включая, помимо прочего, аллергический контактный дерматит, раздражающий контактный дерматит, себорейный дерматит, псориаз, чесотку и опоясывающий лишай. Кроме того, для исключения Т клеточной лимфомы может потребоваться серийная биопсия [22].

Множество местных, пероральных и инъекционных методов лечения, направленных на конкретные пути заболевания при АтД, находятся в разработке для педиатрического и взрослого населения, в настоящее время проходят III фазу клинических испытаний [44, 45]. Среди новых мишеней, которые в настоящее время исследуются, находятся различные воспалительные цитокины

(IL-22, IL-31) илиих рецепторы; Янус-киназа (JAK), которая опосредует последующие эффекты множества воспалительных цитокинов;и временный рецепторный потенциал ваниллоида типа 1, ионный канал, участвующий в зуде. В частности, 2 инъекционных средства против IL-13 (тралокинумаб и лебрикизумаб)цитокина Th2, который, как было показано, играет ключевую роль в дисфункции барьера, дефектах врожденного иммунитета, сенсибилизации аллергенов и воспалении, связанном с АтД. [43, 44], демонстрируют многообещающие результаты в клинических испытаниях фазы 2 или 3, [26, 27] как и несколько пероральных средств против JAK (например, аброцитиниб, барицитиниб и упадацитиниб, PF-04965842) [19, 52]. Немолизумаб направлен против рецептора IL-31 цитокина, связанного с зудом и хроническим воспалением кожи [32]. Фезакинумаб нацелен на IL-22, который, играет уникальную роль в некоторых эпителиальных аномалиях, связанных с АтД [50]. Тофацитиниб является ингибитором JAK, который используется в виде 2 % мази для лечения АтД легкой и средней степени тяжести [51]. Традипитант – антагонист NK-1R, который разрабатывается для уменьшения зуда у пациентов с АтД[78].

Заключение. Основа лечения АтД – бережный уход за кожей и частое увлажнение. Дупилумаб в настоящее время является системным препаратом первой линии для взрослых с устойчивым к лечению АтД средней и тяжелой степени. Если лечение дупилумабом не принесло успеха, следует рассмотреть возможность лечения второй линии, включая циклоспорин А или фототерапию (NB-UVB или UVA1). Кратковременные СГКС следует использовать только как мост к более устойчивому лечению или в самых тяжелых, рефрактерных случаях. Варианты лечения третьей линии включают метотрексат, ММФ и АЗА. Для пациентов, которые не реагируют на какие-либо одобренные в настоящее время методы лечения АтД, необходимо учитывать такие факторы, как плохое соблюдение или неправильное использование лекарств, реакции гиперчувствительности на местные методы лечения, кожные инфекции и другие усугубляющие триггеры окружающей среды. В настоящее время проходит III фаза клинических испытаний нескольких новых методов лечения с убедительными доказательствами эффективности при АтД от легкой до умеренной и от умеренной до тяжелой, эти новые методы лечения предоставят дополнительные возможности для лечения и смогут позволить более индивидуальный подход к АтД, который принесет облегчение и надежду пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев М.И., Шахабиддинов Т.Т., Рихсиев У.Ш. Сос тояние клеточного иммунитета у детей, больных витилиго в зависимости от клинических форм заболевания / В кн.: Ак туальные проблемы дерматовенерологии. – Ташкент, 2001. С. 46.
2. Альбанова В. «Наружное лечение атопического дерматита» Врач. 2006. № 2. С. 76–78.
3. Арифов С.С., Давлетова Л.С. Распространенность ви тилиго в различных регионах Узбекистана // Новости дер матологии и венерологии. 2002. № 2. С. 20.
4. Бакулев А.Л., Платонова А.Н. «Отдаленные результаты применения уфа1 терапии в комплексном лечении атопического дерматита» Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3. № 6. С. 961–963.
5. Богадельникова, А.Е., Олисова О.Ю., Владимиров В.В. и др. Комплексное лечение больных атопическим дерматитом с применением селективной фототерапии 311 нм и комплекса средств лечебной косметики. Дерматология. // Приложение к журн. Consilium Medicum. 2006. № 12. С. 20–22.
6. Ваисов А.Ш. Роль гормонального дисбаланса в патоге незе и лечении витилиго, разработка комплексного метода фотохимиотерапии в условиях жаркого климата // Авто реф. дисс… д.м.н. – М., 1989. 36 с.
7. Владимиров, В.В. Светотерапия в лечении кожных болезней. // LesNouvelles Esthetique, 2003. № 2. С. 90–96.
8. Капкаев Р.А., Аковбян В.А., Любан Б.Л. Режим фотохи миотерапии в зоне избыточного ультрафиолетового облуче ния // Тез. докл. VIII Всесоюзн. съезда дерматовенероло гов. – М., 1985. С. 101.
9. Молочков В.А., Кильдюшевский А.В., Карзанов О.В., Аль-БауЗакария О. «Экстракорпоральная фотохимиотерапия – эффективный метод лечения атопического дерматита» Альманах клинической медицины. 2007. № 15. С. 224–229.
10. Рахматов А.Б., Хошимов Д.Р. Витилиго: современные концепции патогенеза и лечения. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. № 4, Грудень 2003. С. 53–55.
11. Тоиров Б.А. «Витилигони даволашда ҳужайрали технологиялар» // фан доктори (DSc) диссертацияси. – Тошкент. 2021. С. 46.
12. Хавкин А.И., Пампура А.Н., Герасимова О.И. Пищевая аллергия у детей: принципы профилактики. Лечащийврач, 2004. № 3. С. 76–78.
13. Abuabara K., Yu A.M., Okhovat J.P., Allen E., Langan S.M. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and metaanalysis of longitudinal studies. Allergy. 2018. Vol. 73. P. 696–704.

14. Berth-Jones J., Damstra R.J., Golsch S. et al. Twice Weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. BMJ. 2003. Vol. 326(7403). P. 1367.
15. Bieber T. Personalized management of atopic dermatitis: beyond emollients and topical steroids. In: Bieber T., Nestle F., editors. Personalized treatment options in dermatology. Berlin: Springer; 2015. P. 61–76.
16. Bieber T., D'Erme A.M., Akdis C.A., Traidl-Hoffmann C., Lauener R., Schäppi G. et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? J Allergy Clin Immunol. 2017. Vol. 139. S58–S64.
17. Brar K.K., Nicol N.H., Boguniewicz M. Strategies for successful management of severe atopic dermatitis. J Allergy ClinImmunol Pract. 2019. Vol. 7. P. 1–16.
18. Chan S.C., Reifsnyder D., Beavo J.A., Hanifin J.M. Immunochemical characterization of the distinct monocyte cyclic AMP-phosphodiesterase from patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 1993. Vol. 91. P. 1179–1188.
19. Coloe J., Zirwas M.J. Allergens in corticosteroid vehicles. Dermatitis: Contact, Atopic, occupational, Drug. 2008. Vol. 19(1). P. 38–42.
20. Danso M.O., van Drongelen V., Mulder A., van Esch J., Scott H., van Smeden J. et al. TNF-α and Th2 Cytokines Induce Atopic Dermatitis-Like Features on Epidermal Differentiation Proteins and Stratum Corneum Lipids in Human Skin Equivalents. J Invest Dermatol. 2014. Vol. 134(7). P. 1941–1950.
21. Dehesa L., Abuchar A., Nuno-Gonzalez A., Vitiello M., Kerdel F.A. The use of cyclosporine in dermatology. J Drugs Dermatol. 2012. Vol. 11(8). P. 979–987.
22. Dogra S., Mahajan R. Phototherapy for atopic dermatitis. Indian J Dermatol Venereol. 2015. Vol. 81(1). P. 10–15.
23. Giam Y.C., Hebert A.A., Dizon M.V. et al. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis. Asia Pac Allergy. 2016. Vol. 6(2). P. 120–128.
24. Grundmann-Kollmann M., Podda M., Ochsendorf F., Boehncke W.H., Kaufmann R., Zollner T.M. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. Arch Dermatol. 2001. Vol. 137(7). P. 870–873.
25. Guttman-Yassky E., Brunner P.M., Neumann A.U. et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: a randomized, double-blind, phase 2a trial. J Am Acad Dermatol. 2018. Vol. 78(5). P. 872–881.e876.
26. Guttman-Yassky E., Silverberg J.I., Nemoto O., Forman S.B., Wilke A., Prescilla R. et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. J Am Acad Dermatol. 2019. Vol. 80. P. 913–21.
27. Kay J., Gawkrodger D.J., Mortimer M.J., Jaron A.G. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. J Am Acad Dermatol 1994. Vol. 30. P. 35–9.
28. Kim M., Jung M., Hong S.P. et al. Topical calcineurin inhibitors compromise stratum corneum integrity, epidermal permeability and antimicrobial barrier function. Exp Dermatol. 2010. Vol. 19(6). P. 501–510.
29. Kim B.E., Leung D.Y.M. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. Allergy Asthmal mmunol Res 2018. Vol. 10. P. 207–215.
30. Kirkup M.E., Birchall N.M., Weinberg E.G., Helm K., Kennedy C.T. Acute and maintenance treatment of atopic dermatitis in children – two comparative studies with fluticasone propionate (0,05 %) cream. J Dermatol Treat. 2003. Vol. 14(3). P. 141–148.
31. Koletzko S. et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. JPGN, 2012, 55: 221–229.
32. Lee H.H., Patel K.R., Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2019; 80:1526–1532.e7.
33. Li J.C., Fishbein A., Singam V., Patel K.R., Zee P.C., Attarian H. et al. Sleep disturbance and
34. Nygaard U., Vestergaard C., Deleuran M. Emerging treatment options in atopic dermatitis: systemic therapies. Dermatology. 2017. Vol. 233(5). P. 344–357.
35. Ouchi T., Kubo A., Yokouchi M. et al. Langerhans cell antigen capture through tight junctions confers preemptive immunity in experimental staphylococcal scalded skin syndrome. J Exp Med. 2011. Vol. 208(13). P. 2607–2613.
36. Paller A.S., Tom W.L., Lebwohl M.G. et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. J Am Acad Dermatol. 2016. Vol. 75(3). P. 494–503.e6.
37. Papier A, Strowd L.C. Atopic dermatitis: a review of topical nonsteroid therapy. Drugs in Context. 2018. Vol. 7. P. 212521.
38. Park J.H., Choi Y.L., Namkung J.H., Kim W.S., Lee J.H., Park H.J. et al. Characteristics of extrinsic and intrinsic atopic dermatitis in infancy: correlations with laboratory variables. Br J Dermatol. 2006. Vol. 155. P. 778–783.

39. Sidbury R., Davis D.M., Cohen D.E. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014. Vol. 71(2). P. 327–349.
40. Silverberg J.I., Gelfand J.M., Margolis D.J., Boguniewicz M., Fonacier L., Grayson M.H. et al. Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults. Br J Dermatol. 2019. Vol. 181. P. 554–565.
41. Silverberg J.I., Margolis D.J., Boguniewicz M., Fonacier L., Grayson M.H., Ong P.Y. et al. Distribution of atopic dermatitis lesions in United States adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019. Vol. 33(7). P. 1341–1348.
42. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E. et al. Two phase 3 trials of Dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med. 2016. Vol. 375(24). P. 2335–2348.
43. Simpson E.L., Flohr C., Eichenfield L.F., Bieber T, Sofen H, Taïeb A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: a randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). JAm Acad Dermatol. 2018. Vol. 78. P. 863–871.
44. Slater N.A., Morrell D.S. Systemic therapy of childhood atopic dermatitis. Clin Dermatol. 2015. Vol. 33(3). P. 289–299.
45. Thijs J.L., Van Der Geest B.A.M., Van Der Schaft J. et al. Predicting therapy response to mycophenolic acid using UGT1A9 genotyping: towards personalized medicine in atopic dermatitis. J Dermatol Treat. 2017. Vol. 28(3). P. 242–245.
46. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. J Dermatol Sci. 2010. Vol. 58. P. 1–7.
47. Torres T., Ferreira E.O., Gonçalo M., Mendes-Bastos P., Selores M, Filipe P. «Update on Atopic Dermatitis.» Acta Med Port. 2019 Sep 2; 32(9):606-613. doi: 10.20344/amp.11963. Epub 2019 Sep 2
48. Tsakok T., Woolf R., Smith C.H., Weidinger S., Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. Br J Dermatol. 2019. Vol. 18. P. 464–474.
49. US Food and Drug Administration. FDA approves Eucrisa for eczema. December 14, 2016; https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-eucrisa-eczema. Accessed May 20, 2019.
50. Waldman A.R., Ahluwalia J., Udkoff J., Borok J.F., Eichenfield L.F. Atopic dermatitis. Pediatr Rev. 2018. Vol. 39. P. 180–93.
51. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T, et al. Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS) Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018. Vol. 32(5). P. 657–682.
52. Wollenberg A., Howell M.D., Guttman-Yassky E., Silverberg J.I., Kell C., Ranade K. et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. J Allergy Clin Immunol. 2019. Vol. 143. P. 135–141.

УДК: 612.70-055.1

ТЕРИ ҚАРИШИНИНГ АСПЕКТЛАРИ

Ф.Ш. ХАМИДОВ

Андижон давлат тиббиёт институти

РЕЗЮМЕ

АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ КОЖИ

Ф.Ш. Хамидов

Автором показаны данные об эндокринологических факторах старения кожи. Указаны функции мелатонина и его метаболитов, некальцемических секостероидов, гормонов, витаминов В3 и Д, УФ-облучений, мелатонина участвующих в старении кожи.

Ключевые слова: старение кожи; фотостарения; преждевременно состарившаяся кожа; УФ-облучение; окислительный стресс; витамины В3 и D; мелатонин.

SUMMARY

ASPECTS OF SKIN AGING

F.Sh. Khamidov

The author shows data on endocrinological factors of skin aging. The functions of melatonin and its metabolites, noncalcemic secerosteroids, hormones, vitamins B3 and D, UV irradiation, melatonin involved in skin aging are indicated.

Keywords: skin aging; photoaging; prematurely aged skin; UV irradiation; oxidative stress; vitamins B3 and D; melatonin.

ХУЛОСА

ТЕРИ ҚАРИШИНИНГ АСПЕКТЛАРИ

Ф.Ш. Хамидов

Муаллиф томонидан тери қаришининг эндокрин омиллари ҳақида маълумотлар берилган. Тери қаришида иштирок этувчи мелатонин ва унинг метаболитлари, нокальцемик секостероидлар, гормонлар, витаминлар В3 ва Д, УБ-нурларнинг фаолияти кўрсатиб ўтилган.

Калит сўзлар: терининг қариши, фотоқариш, вақтидан олдин қариган тери; УБ-нурларниш, оксидланишли стресс, витаминлар В3 ва Д, мелатонин.

Кириш. Тери инсон танасида мураккаб кўп функционал ўз-ўзини бошқарувчи одам организмидаги аъзодир. Унинг вазифалари омон қолиш учун жуда муҳим аҳамиятга эгадир. Тери нафақат барьер вазифасини бажаради, ташқи муҳитни организмга зарарли таъсирларидан ҳимоя қилади, балки ҳароратни бошқаришда ҳал қилувчи аҳамиятга эга, шунингдек, суюқлик ва электролит балансини сақлаш учун, қўллаб-қувватлаб туриш учун муҳимдир. Бундан ташқари, тери ташқи муҳитнинг биологик, кимёвий ва физик омиллари каби ўзгаришларига реакция қилади, тананинг тери ва глобал гомеостазини бошқариш учун жавоб беради [1, 2, 3].

Маълумки, терида тери нерв ва маҳаллий нейроэндокрин ҳамда иммун тизимини боғлаб турувчи керакли мураккаб тўр мавжуд. Мия тўғридан-тўғри, бевосита (эфферент нервлар орқали) ёки билвосита (буйрак усти безлари ёки иммун ҳужайралари ёрдамида) терининг вазифасини бошқаради. Нейрокутан коммуникацияси афферент ва эфферент нервлардан ташкил топган, улар теридаги ҳужайраларни экспрессия қилувчи тегишли рецепторларга таъсир қилувчи медиаторларни озод қилади [1, 4]. Бундан ташқари, нейроэндокрин фаолликка эга бўлган сезги органи бўлгани учун, тери марказий асаб, эндокрин ва иммун тизимлари учун гуморал ёки нейронал сигналларни юбориши мумкин.

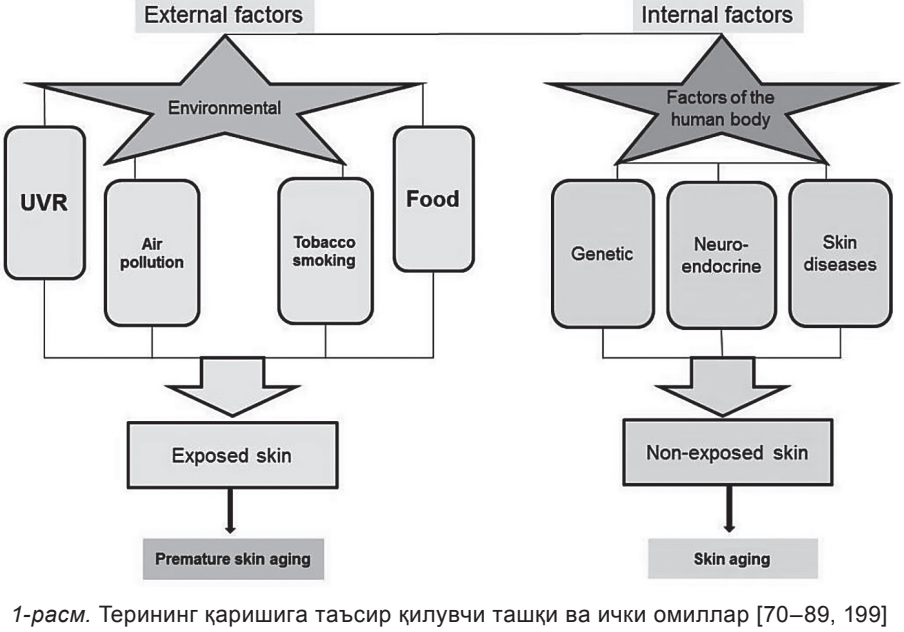
Бинобарин, атроф-муҳит омиллари ёки патологик жараёнлар терининг ўзгаришларини келтириб чиқаради, улар маҳаллий гомеостазда ўзгарадиган тери реакциясини, ҳужайра мессенджерлари сифатида келадиган айланиб юрувчи иммун ҳужайраларни ушлаб туриши мумкин [1, 2]. Шунингдек, тери кенг спектрли тузилмали оқсиллар, гликанлар ва сигнал молекулларни синтез қилувчи, қайта ишловчи ва метаболизмида биофабрика [5] ҳамда ярим функционал нейроэндокрин орган вазифасини бажаради [6, 7]. Инсон териси витамин D_3 га ҳисол бўлишига қўшимча [9, 10, 11], турли хил гормонлар, нейропептидлар ва нейротрансмиттерлар ишлаб чиқаради [1, 2, 3, 8]. Тери стрессга (масалан, ультра бинафша нурига) қарши классик гипоталамо-гипофизар-адренал (буйрак усти бези) (HPA) ўқининг барча гормонларининг локал синтези билан жавоб беради [12]. Хусусан, тери ҳужайралари CRH пептидлар билан боғлиқ кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH) [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21], шу жумладан урокортин 1 ва 2 [3, 22], АКТГнинг ҳосиласи проопиомеланокортин (POMC), α-MSH ва β-эндорфин [3, 13, 23, 24, 25, 26, 27, 28] ҳамда глюкокортикоидлар [29, 30] ишлаб чиқаришга қодир. Улар шунингдек, тааллуқли рецепторларни экспрессия қилади. Шунингдек, терида синтез бўлган ёки фаоллаштирилган/инактивация қилинган кўплаб бошқа гормонлар мавжуд, булар қаторига қалқонсимон безни (TRH) озод қилувчи гормон, қалқонсимон безни стимулловчи (TSH) гормон ва қалқонсимон безни гормонлари [31–34]; жинсий гормонлар ва улардан олдинги ҳосил бўлувчи моддалар, ҳамда Δ7 стероидлар ва турли хил жинсий стероидларнинг маҳсулотлари киради [7, 29, 35–38]. Тери цитохром P450scc (CYP11A1) ферментини экспрессия қилади, у бошқа стероидоген тўқималар ўхшашлари каби холустеринни прегненолонги ўзгартирадиган стероидлар синтезининг ташаббускори бўлади [36, 38–45]. Бундан ташқари, тери ҳужайралари катехоламинлар [46, 47], серотонин [48, 49–51] ва мелатонинларни [48, 50, 52–55] ишлаб чиқариши мумкин. Ҳақиқатда, мелатонин ва унинг биологик фаол метаболитлари терининг физиологик вазифаларини ва атроф-муҳитнинг стрессли таъсирларидан ҳимоя қилиш учун керак [48, 54, 55, 56, 57, 58].

Терининг қариши. Қариш – бу табиий жараён бўлиб, тизимлар ва аъзолар даражасида жароҳатланишларнинг тўпланишига ва биокимёвий, физиологик ва морфологик вазифаларнинг прогрессив ёмонлашишига олиб келади [59, 60]. Қариётган аҳолини кўп сонли асоратлар ва патологиялар билан боғлиқ бўлган, эндокрин циркад ритми диасбаланси сабабли хронобиологик қариш кузатилади. Кўплаб омиллар (масалан, овқатланиш, парҳез, турмуш тарзи, ҳаёт фаолияти, экологик дефицит ва б.) гормонлар дефицитини чақириши ёки оғирлаштириши мумкин [61, 62]. Бу гормонал ўзгаришлар барча орган ва тизимларда, шу жумладан марказий асаб тизими (МАТ) ҳамда терида ҳам морфологик ва функционал ўзгаришларни чақиради. Бундан ташқари, физиологик қариш жараёни терида кузатиладиган кўплаб фенотипик ўзгаришларга олиб келиши мумкин. Барча эндокрин безларига таъсир қилувчи ёшга боғлиқ ўзгаришлар мавжуд бўлиб, баъзи ҳолатларда бир-бирига шу қадар боғланганки, битта без вазифасининг пасайиши бошқасига таъсир қилади [2, 7, 63]. Қариш POMC экспрессиясига ва POCM пеп-

тидларининг ишлаб чиқарилишига таъсир қилади. Айниқса, меланокортиннинг (MC1R) ва MC2R 1 рецепторларининг агонистларига таъсири бўлиб, улар ўз навбатида терининг биологик тизимларига ҳал қилувчи аҳамиятга эгадир [2, 64]. Терининг стероидоген тизимини бошқаришини етарлича баҳолашни эътиборсиз қолдириб бўлмайди, чунки у эпидермис функцияларини ва терининг иммунитетини бошқариши мумкин [7, 38]. Бу стероидоген фаолликнинг бузилиши терида ва касалликларда патологик ўзгаришларга олиб келиши мумкин. Теридаги холестериннинг аномал синтези, стероидларнинг кескин пасайишининг қўшилиши эпидермисни дифференцировкасини бостириш билан боғлиқ [7, 38, 65]. Бундан ташқари, кексаларда улардан ёшроқ бўлган инсонларга нисбатан тери тўқималарида стероидоген ўткир бошқарувчи оқсил (StAR)нинг мРНК даражаси аста-секин пасайиши аниқланган [66]. Ёш ўтиши билан терининг витамин D3 ишлаб чиқиш қобилияти камаяди, шунинг учун унинг ҳимоя хусусиятлари ҳам пасаяди [67, 68]. Хулқ омиллари (чекланган қуёш таъсири, тўйиб овқатланмаслик ва б.) ва синтетик қобилиятнинг пасайиши каби бир неча омиллар витамин D нинг дефицит ҳолатига ҳисса қўшади [69].

Терининг қаришига таъсир қилувчи омиллар. Тери барча органлар сингари, қариш йўлидан боради, аста-секин ҳужайра вазифаларини ва физиологик яхлитликни йўқотади ва қаришнинг дастлабки белгиларининг кўзгусидир [70]. Терининг қариши мураккаб биологик жараён бўлиб, унга ички (конститутив) ва ташқи (ўраб турган) омиллар таъсир қилади ҳамда улар тери тузилишининг кумулятив ўзгаришларига, вазифаларига ва ташқи кўринишига таъсир қилади [71]. Терининг қаришини физиологик (хронологик) қариш сифатида таснифлаш ва атроф-муҳит, шу жумладан фотоқариш томонидан чақирилади дейиш мумкин. Хронологик қаришга таъсир қилувчи ички омиллар терининг барча участкаларига, шу жумладан генетик (генларнинг экспрессиясидаги ўзгаришлар), нейроэндокрин тизимидаги ўзгаришларни (масалан, гормонларнинг физиологик пасайиши), терининг барьер вазифасини бузадиган ёки бириктирувчи тўқима касалликларида терининг иштирок этиши тери шикастланишларининг ривожланиши таъсир қилади. Қаришнинг тезлиги турли популяциялар ўртасида фарқ қилиши мумкин, бу анатомия ва физиология фарқлари билан аниқланади ҳамда турли хил анатомик минтақаларда ҳатто битта одамда ҳам шундай бўлиши мумкин [72]. Юқори даражадаги пигментация ультрабинафша нурланишга қарши тиббий ҳимоя қалқонини ҳосил қилади. Тери пигментациясининг даражаси генетик жиҳатдан пигментнинг тури, тарқалиши ва зичлиги бўйича аниқланади, у сўрилган ультрабинафша нурланишни иссиқликка айлантириши мумкин ҳамда ультрабинафша томонидан чақирилган ҳужайралар жароҳатланишини ва терининг кейинги қаришини камайтиради [73]. Қизиғи шундаки, тегишли MC1R рецепторини кодловчи пигментация билан боғлиқ бўлган MC1R гени эумеланогенезнинг асосий бошқарувчиси эканлиги ҳақида далиллар мавжуд. Функциясини йўқотиши туфайли MC1R фаоллигининг пасайиши феомеланиннинг ишлаб чиқарилишига олиб келади, у эумеланинга нисбатан УБ-нурланишдан кучсиз ҳимоя қилиш хусусиятига эга [74]. MC1Rдаги ДНКни вариантлари ўзига олган инсон ёши билан жуда қаттиқ боғланган, ёшлик учун янги молекуляр асосни таъминлайди [75].

Бундан ташқари, атроф-муҳитнинг баъзи бир омиллари тери қаришининг бошланишини тезлаштиради, бу – терининг эрта қаришига олиб келади (1-расм).



1-расм. Терининг қаришига таъсир қилувчи ташқи ва ички омиллар [70–89, 199]

Ташқи омиллар терининг атроф-муҳит таъсирига анча сезгир бўлган юз, бош, бўйин ва қўллар каби участкаларига таъсир қилади. Асосий ташқи омилларга ультрабинафша нурлар (УБН) [71 76], тамаки чекиш [77, 78] ва бошқа атроф-муҳитни ифлослантирувчи моддалар ва токсинлар киради [79, 80].

УБН ютганидан сўнг ва уни электромагнит энергиясини кимёвий, гормонал ва нейронал сигналларга конверсия қилганидан кейин глобал гомеостазни бошқариши мумкин [81]. Бу гомеостатистик фаоллик марказий нейроэндокрин йўлларни фаоллаштиришни қўшади [81]. Қуёш таъсири нафақат фойда келтиради, балки хавфга ҳам эга. УБНнинг сурункали таъсири атроф-муҳитнинг энг зарарли омили ҳисобланади, у терининг анатомик жойлашувига ва турига боғлиқ ҳолда унинг биологиясига таъсир қилади. Бу терининг фотоқариш каби танилган жараёнга, эрта қаришига олиб келади [82]. Қуёшнинг Ер юзасига етиб келадиган УБН 280 дан 400 нм гача бўлган тўлқин узунлигига эга бўлиб, УБА (320–400 нм) ва УБВ (280–320 нм) ларга бўлинади. УБВ нурлар таъсири УБА нурларининг аналогик дозалардаги таъсиридан кўра, терига кўпроқ биологик таъсирга эга. УБВ нурлар терига чуқур кириб бормайди ва қуёшдан куйишнинг ривожланишига юқори даражада жавобгардир. УБА нурлар яхшироқ кириб, ретикуляр дермагача етиб боради, аммо у УБВга нисбатан 1000 марта кам самарали биологик (масалан, эритемани минимал дозаси) таъсирга эга [83]. Бир неча изланишларнинг кўрсатишича, УБВ нурларга нисбатан УБА нурларнинг узоқ таъсир қилиши дермани кўпроқ жароҳатлаши мумкин, бу фотоқаришга ва озод радикалларнинг ҳосил бўлишига олиб келади. УБА/УБВ нисбати қуёш билан юқоридаги ҳолатнинг тахминан 10/1 ни ташкил қилади. УБА ва УБВлар нурланишининг интенсивлиги кўплаб параметрларга (кенглик, йил фасллари, кун вақти, метеорологик шароитлар ва озон қатламини ўз ичига олади) боғлиқ [84]. Дж/м^2 да келтирилган нурланиш дозаси таъсир қилиш вақтига кўпайтирилган интенсив нурланишни англатади. UVR билан таъсирланган терининг шикастланиш даражасини аниқлайди. Бино ичида ишлайдиган ишчиларга нисбатан кўчада ишлайдиган ишчилар ультрабинафша нурларнинг умумий дозасини кўпроқ тўплайдилар. Шунинг учун терининг эрта қариши ва терининг саратон касалликлари бўлган базал ҳужайрали ва ясси ҳужайрали саратонлар ривожланиши хавфи юқоридир [85, 86], аммо уларда меланоманинг ривожланиш хавфи камроқ. Меланома, асосан, бино ичида ишлайдиган ишчилар ва қуёшни интенсив ўқтин-ўқтин таъсир қилишига учрайдиган, шунингдек, қуёшдан куйиш ривожланиши билан боғлиқ бўлган ҳолатларда кузатилиши мумкин [86]. Кўпчилик биологик аҳамиятга эга бўлган хромофорлар UVB ва UVC (сунъий манбадан тарқалган UVC) ларни ютади. Бундан фарқли ўлароқ, UVA DNK ва чегараланган ҳужайра хромофорлари томонидан кучсиз ютилади, аммо оксидловчи зарарланишлар чақиради [81]. Ультрабинафша нурланиш фотоқаришни чақирса-да, атроф-муҳитни ифлослантирувчилар терини жароҳатлаши ҳам мумкин. Ҳавони ифлослантирувчи зарарли газлар UVA билан бирга тери саратони пайдо бўлишида синергик таъсир қилиши мумкин. Бундан ташқари, ифлослантирувчи бўлакчалар (ИБ) терининг эпидермал қаватлари ва ортиқлари тузилмалари орқали кириб бориб, унинг қаришини чақиради [80, 87]. Шунингдек, янги маълумотларнинг гувоҳлик беришича, атроф-муҳитнинг ифлосланиши, айниқса, турғун органик ифлословчилар (ТОИ) билан, эндокрин тизимини жароҳатлайдиган (ЭТЖ, ингл. endocrine-disrupting chemicals, EDC) ўзини кимёвий моддалар каби тутиб, эндокрин тизимга таъсир қилиши мумкин. EDC стероид ҳамда қалқонсимон без гормонлари ва уларнинг тизимли даражаларини биосинтетик йўлларига таъсир қилиш мумкин [88, 89]. Ҳавони ифлослантирувчилар, айниқса, озон ва ИБ терида витамин D ишлаб чиқарилишига тўғридан-тўғри таъсир қилиши мумкин. Бундан ташқари, EDC цитохрома P450 (CYP) фаоллигини ва экспрессиясини тўхтатиши мумкин ва билвосита тана оғирлигини ошириши ва қалқансимон ҳамда паратиреоид безлар гормонларининг, кальций гомеостазини бошқарилишини бузиши орқали витамин D дефицитини чақириши мумкин. Бундан ташқари, тамаки чекиш 25 (OH) D_3 ва 1,25 $(OH)_2D_3$ нинг зардобдаги даражаси пасайишига олиб келиши мумкин [79]. Турмуш тарзининг турли хил компонентлари бўлган парҳез, ухлаш ҳолати ва соғлиқнинг умумий ҳолати терининг ташқи кўринишига таъсир қилади [72].

Кекса ёшдагиларда тери тузилиши ва морфологик ўзгаришлар. Одам териси кўп қаватли орган сифатида ташқи, кўп қаватли, васкуляризацияланмаган эпидермис, пастда ётувчи бириктирувчи тўқима (дерма), гиподерма деб номланувчи тери ёғ ости клетчаткасидан, ортиқлар (қўшимчаси) тузилмасидан таркиб топган [90]. Эпидермис асосан ўз-ўзини янгилайдиган кератиноцитлардан таркиб топган бўлиб, дифференциация жараёнида улар қаттиқ липидларга бой мугузланувчи қаватга генерация бўлади [91].

Базал қаватда жойлашган ўзак ҳужайралар (ЎҲ) ва транзиет-амплифицияли (ТА) ҳужайралар эпидермиснинг регенерацияси учун керак. ЎҲ (SC) кератиноцитларнинг бошқарилишининг бузилиши терининг қаришига олиб келиши мумкин [92, 93]. Эпидермал меланоцитлар меланин пигментини ишлаб чиқаради ва терини ультрабинафша нурлари жароҳатлашидан ҳимоя қилувчи муҳим элемент сифатида кератиноцитларга берди [94]. Базал мембрана эпидермисни дермадан, бу компонентлар ўртасидаги боғлиқликни чегаралаб ажратиб туради.

Дерма мезенхимал турдаги ҳужайраларни ифодаловчи, терининг мустаҳкам ва эластиклигига жавоб берувчи толали ва эластик компонентлар ишлаб чиқарувчи фибробласт/фиброцитлардан, шунингдек, протеогликанлар (PG), гликопротеинлар, сув ва гиалурон кислотаси (HA) ва бошқа биологик фаол молекулалардан ташкил топган. Протеогликанлар (PG), гликопротеинлар, сув ҳамда гиалурон кислотаси (HA) ва бошқа биологик фаол молекулалар биргаликда ҳужайра ташқарисидаги матрикс деб аталади (инг. extracellular matrix, ECM) [90]. HA гликозаминогликанлардан (GAG) бири бўлиб, протеогликанлар агрегатларини ҳосил қилади, улар коллаген тўрлари каби бошқа матриксли оқсиллар билан ёпишади, бу тўқималар қатъийлигининг ошишига олиб келади [95]. Кератиноцитлардан фарқли ўлароқ, дерманинг резидент ҳужайралари ва толалари паст регенератив қобилиятга эга. Бундан ташқари, in vitro тадқиқотлари шуни кўрсатдики, одам фибробластлари эпидермал кератиноцитларига нисбатан ультрабинафша нурлари таъсирига кўпроқ сезувчан экан [96]. Бу in vivo ҳолатда қуёш нурларининг тўлқин узунлиги эпидермисни кесиб ўтишга қодир бўлганда ва фибробластларга етганда аҳамият касб этади, яъни I фототуридаги учун >310 нм ва ёки V фототуридаги учун >340 нм [97, 98]. Терининг қўшимча компонентлари бўлиб иммун ҳужайралари, шунингдек, лимфоцитлар, макрофаглар, семиз ва дендритик ҳужайралар ҳисобланади. Улар асосан дермада жойлашадилар, аммо баъзида гиподермада ҳам бўлиши мумкиндир. Гиподерма энергияни тўплаш учун муҳимдир. Терининг қўшимчалари (ортиқлари) вазифаларига кўра дерма ва тери ёғ ости клетчаткасида жойлашади. Терининг қўшимчаларига (ортиқларига) соч фолликулалари, ёғ, эккрин ва апокрин безлари киради. Терининг барча тузилмалари соматосенсор ва вегетатив нерв толалари, шунингдек, қон томирлари ва лимфатик тўрлари билан таъминланган [1].

Ёш ўтиши билан терининг вазифалари тузилмалар ва морфологик ўзгаришлар сабабли ёмонлашади. Шунингдек, ёш ўтиши билан терининг регенератив потенциали пасаяди. ЎҲ ва кератиноцит фибробластлари ҳам «қарийди» ва шундай қариётган ҳужайраларнинг тўпланиши вақт ўтиши билан терининг регенерация имкониятларини пасайтиради, унинг қаришига ёрдам беради [93, 99].

Терининг эндоген қариши асосан ёшга боғлиқ ҳолда таъсир қилувчи генетик ва метаболитик омилларга боғлиқ. Қария ёшидаги тери эпидермиснинг 10–50 % га юпқалашиши, мўртлиги, майда ажинларнинг ҳосил бўлиши ва эластикликни йўқотиши билан характерланади [71].

Эпидермиснинг юпқалашиши кератиноцитларнинг SC-симон хусусиятларини прогрессив дисфункциясига ва эпидермал алмашувни янада пастлигига боғлиқ, улар терининг барьер вазифасининг пасайиши ва яраларнинг битиш (даволаш) қобилияти билан боғлиқ [70, 71]. Тахмин қилинишича, хронологик қариган тери табиатига кўра кам намланган, эластиклиги кам, ортиқча ўтказувчан ва қитиқлашларга мойил бўлади. Терининг хронологик ремоделлашуви асосан узоқ муддат турадиган фибриноцитлар дисфункцияси билан боғлиқ, улар доимий равишда жароҳатланиш тўланиб қолишига дучор бўлади [100]. Қариётган фибробластлар коллаген ва эластинларнинг синтези камайиши ҳисобига ECM ташкил қилиш қобилиятини йўқотади.

Кексайган терининг гистологик белгилари бўлиб, эпидермис атрофияси (stratum spinosumни атрофияси), дермоэпидермал бирикманинг юпқалашиши, тери қалинлигининг камайиши ва ECM атрофияси, қўшимчалар тузилмасининг камайиши ва уларнинг вазифасининг пасайиши, тери ости ёғларининг юпқалашиши ҳамда нерв охирлари ва тери микротомирлари миқдорининг камайиши. Базал ҳужайралар ўлчамлари гетерогенлигининг ортиши ҳам кузатилади, уларда митотик фаолликнинг пасайганлиги намоён бўлади. Меланоцитлар ва лангерганс ҳужайралари миқдорининг ҳамда дермал фибробластлар миқдорининг камайганлиги кузатилади. Коллаген ва эластик толалар ингичка, пўкаксимон ва парчаланаётган бўлади [70].

Эрта кексайган терининг морфологик ўзгаришлари. Кўриниб турган кексайган терининг 90 % ини қуёш нурининг сурункали таъсири сабабли жароҳатланган тери ташкил қилади, айниқса, териси оқ (терининг I ва II турлари) бўлган инсонларнинг юзида бўлади [72]. Фотоқариш – бу терининг эрта қаришига олиб келадиган қаришнинг меъёрий жараёнига қуёшдан жароҳатланишнинг утм-уст келишидир. Фотоқаришнинг клиник белгилари бўлиб чуқур ажинлар, терининг кучсизлиги, лентигинлар ва дисхромияларнинг эрта пайдо бўлиши, жигарранг-сарғиш рангли, меъёрий яримтиниқликнинг йўқотилиши ва телеангиэктазияларни аста-секинлик билан ҳосил бўлиши ҳисобланади (2-расм). Фото жароҳатланишнинг бирламчи эффекти бўлиб, эпидермиснинг қалинлашиши ҳисобланса, қўшимчаси бўлиб терининг сезиларли юпқалашишига олиб келиши мумкин [72, 101]. Терининг атрофияси ва сурункали синувчанлиги, қариялар пурпураси ва псевдоскараси дерматопорознинг морфологик белгилари ҳисобланади [102] ва асосан 70 ёшлар атрофида кузатилади [103, 104].



2-расм. Қариш хронологияси [70, 72, 78, 101–105, 199].

Терининг эрта қаришига олиб келадиган бошқа муҳим ташқи омиллардан бири – бу тамаки чекишдир. Тамаки чекиш кератиноцитар дисплазияни ва терининг ғадир-будурлигини ошириши ҳамда ажинлар ва чекиш ўртасида дозали боғлиқ алоқа борлиги аниқланган [72, 78]. Баъзи бир муаллифларнинг фикри бўйича, қуёш таъсиридан кўра чекиш юздаги ажинларнинг келиб чиқишига катта сабаб бўлади [105].

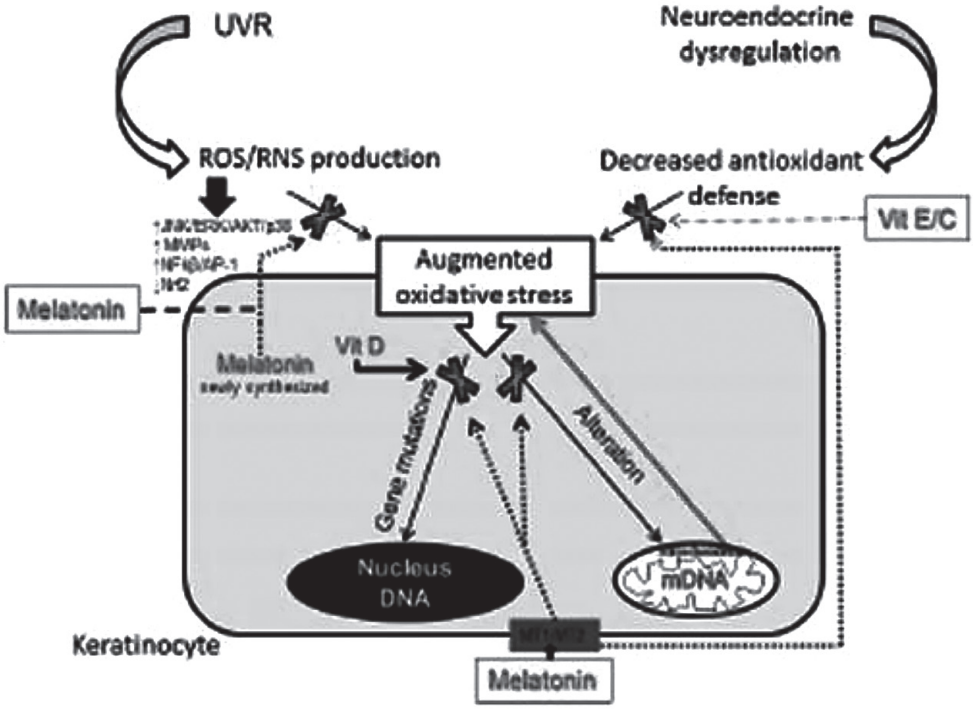
Эрта қариган терини гистологик хусусиятлари бўлиб эпидермис қалинлигининг бир хил эмаслиги (дастлаб қалинлашиш, кейинчалик юпқалашиш), қуёш таъсир қилган зоналарда плеоморф корнеоцитлар мавжудлиги, дермоэпидермал бирикмаларнинг юпқалашиши, семиз ҳужайралар ва нейтрофиллар сонининг ортиши, юлдузсимон фибробластларнинг фенотипи, ва дермал бириктирувчи тўқиманинг кенг жароҳатланиши (қуёшли эластоз) ҳисобланади, улар тери фотоқаришини фарқловчи чегара бўлиб хизмат қилади. Асосий ўзгаришлар асосан дермада кузатилиб, коллагеннинг дегенерациясига, аномал эластик материалнинг тўпланишига, ГАГ ва ПГ дисфункционал даражаси ҳамда кенгайган томирларнинг қалинлашган деворларининг ортишига олиб келади [70].

Инсоннинг умр кўриш давомийлигига ички қариш ва атроф-муҳит омилларининг синергик таъсири терининг барьер функциясини ёмонлаштиради ва касалланишни кескин оширади [101]. Қариган тери тарқалаётган қуруқлашиш ва қичишишга, терининг инфекцион касалликларига, аутоиммун дерматозларига, қон томирлар асоратига (телеангиэктазияларига, қариялар пурпурасига ва шунга ўхшаш), қариялар лентигинасига ва бошқа пигмент ўзгаришларга ва барча мойил бўлади. Терининг ёшга боғлиқ бўлган бошқа касалликларига унинг яхши сифатли ўзгаришлари, яъни себореяли кератоз, қуёшли кератознинг саратон олди жароҳатлари ва лентигонинг ёмон сифатли ўсмалари ҳамда меланома ва терининг номеланома саратони киради [70, 72].

Тери қаришининг молекуляр механизми. Тери қаришининг молекуляр механизмини тушуниш қаришга қарши профилактика стратегиясини яратиш, қаришнинг бошланишини кечиктириш учун ва ёшга қараб терининг жароҳатланишида ва касалликларни кечиктиришда катта аҳамиятга эга. Генлар экспрессиясининг ўзгариши, метаболизмнинг оксидланиши йўли орқали кислороднинг фаол шакллари (КФШ) нинг ҳосил бўлиши, антиоксидант ҳимоянинг па-

сайиши, теломерларнинг камайиши ва ҳужайра ДНКси репарациясининг дефекти (нуқсони) хронологик қариш учун асос ҳосил қилади. Кератиноцитлар, фибробластлар ва меланоцитларнинг репликатив хусусияти вақти келиб пасаяди, бу қариётган бўлинмайдиган ҳужайраларнинг ҳосил бўлишига олиб келади. p16INK4a ва p63 (p53 билан боғланган оқсил) лар кератиноцитларнинг қариш медиаторлари ҳисобланади. Хусусан, p16INK4a экспрессияси in vivo шароитда инсон терисининг хронологик қаришини корреляция қилади. Бундан ташқари, p16INK4a-позитив ҳужайралар миқдори ҳам эпидермисда, ҳам дермада ёш ортиши билан кўпаяди [106]. Бунга жавобан, қари кератиноцитларда p63 экспрессиясининг пасайиши кузатилади [107]. Хусусан, катта ёшли сичқонларда p63 нинг камомади ҳужайраларнинг ўсишини чақиради ва қариш белгиларининг пайдо бўлишига олиб келади [108]. Бундан ташқари, одамнинг дермал фибробластларида сиртуин (SIRT)-1 экспрессияси қарияларда анча пасаяди [100]. SIRT 1–7 никотинамид-адениндинуклеотид (NAD) – қарам гистон деацетилаз оиласига қарайди. SIRT 1, SIRT 3 ва SIRT 5 КФШларидан ҳужайрани ҳимоя қилиши мумкин, SIRT 2, SIRT 6 ва SIRT 7 лар оксидланиш стрессига жавоб берувчи ҳал қилувчи механизмларни модуллаштириши мумкин [109, 110, 111, 112]. SIRT 1 нинг ортиши ёки пасайиши фибробластлар қаришини секинлатиши ёки тезлатишига олиб келади [113]. SIRT 1 сингари SIRT 6 қариш жараёнларида иштирок этади, аммо у хроматинга ДНК репарацияси оқсилларининг етишини модуллаштиради [114]. Эпигенетик механизмлар ҳам ҳужайрани қаришида иштирок этади, эпигеномни модификациялари қариш жараёнига ёрдам беради [93].

Тўпланган маълумотлар, митохондриал дисфункция ва қариш ўртасидаги маҳкам боғлиқлик борлигини тасдиқлайди [115, 116]. Кўплаб хабарларга кўра, мтДНК ва митохондриал сон таркибининг ёш ўтиши билан пасайиши тахмин қилинади [117, 118]. Ички жараёнлар натижасида терида истеъмол қилинадиган кислороднинг тахминан 1,5–5 % кислородни фаол шаклига (КФШ) айланади [119]. Бу КФШ терининг ECM деградациясини чақириши мумкин. Фотоқариш ультрабинафша нурларнинг сурункали таъсири натижасида бирламчи ҳисобланади, у кўп сонли ҳужайра тузилмаларини жароҳатлаб, қариш жараёнларини тезлаштиради. УФА нурларининг таъсири протеолитик ферментлар экспрессиясини оширади (матрични металлопротеиназалар сингари), бу ECMнинг тартибсизлик ва прогрессив дегенерациясига олиб келади [120]. УФА сурункали нурланиши гиалурон синтезини босиб, тўхтатади, бунинг учун гиалурон кислотасининг (HAS) -1, -2, -3 синтазларининг синтезини бостириш орқали амалга оширади, бу орқали PG таркибини ўзгартиради [100]. Бундан ташқари, фотоқариган фобробластлар қариш фенотурлари билан меланоген генлар транскрипциясини кучайтириб, гиперпигментацияни ва «қариялар лентигин»ларининг пайдо бўлишини чақиради [121]. Асосан эпидермал ДНК ва РНКлар томонидан ютиладиган УФ-нурланиш «қуёшли УФ-сигнатура» деб аталувчи ва дисфункционал оқсилларни иишл иқиш билан бирга турли хил мутациялар чақириши мумкин. Тери орқали киradиган UVB-нурланиш тўқнашадиган биринчи хромофор UVB – бу трансурокан кислотаси (UCA) бўлиб, у ДНКни жароҳатлашдан ва апоптоздан паст даражада ҳимояловчи эндоген қуёшдан ҳимоя қилувчи воситадир [122]. Аммо транс-UCAни цис-транс-изомеризация орқали цис-UCAга айлантиради, тахмин қилишларича, у ҳеч бўлмаганда UCB чақирган иммуносуперсияга воситачилик қилади [123]. Тўғриланмаган мутацияларнинг тўпланиши циклнинг ёки апоптозни тўхташини чақириши ёки канцерогенезни чақириши мумкин [76]. Баъзи қариш механизмлари бир неча умумий чизгиларга ёки ўхшашликларга эга бўлса-да, фотоқариган тери ва сурункали қаритилган тери ECMнинг турли ўзгаришларини намойиш қилади. Фотоқаритилган тери жароҳатланган коллаген ва ГАГнинг ҳамда аберрант толали эластиннинг тўпланган билан характерланади, унда эндоген қариган тери дермал тузилмалар атрофиясини намойиш қилади [124]. Қоидага кўра, терининг қариши асосан оксидланиш ҳодисалари билан қўзғалади. Хусусан, тозалаш фаоллигини етишмаслиги ёки митохондрияларнинг ўзгарган функцияси сабабли АФКнинг экстенсив ишлаб чиқарилиши оксидланган стресс томонидан чақирилган терининг қаришида ҳал қилувчи аҳамиятга эга [125]. Оксидловчи стресс натижасида КФШ (АФК)нинг юқори даражаси липидлар, оқсиллар, ДНК геномлари ва митохондриал ДНКнинг (мтДНК) оксидланган жароҳатланишга олиб келади, шунингдек, терининг ноферментатив ва ферментатив антиоксидант ҳимоя тизимини қуритиши ва йўқ қилиши мумкин. КФШнинг муҳим нишони бўлиб мтДНК ҳисобланади, унинг жароҳатланиши ва вазифасининг пасайиши ёмон циклсимон самараларга олиб келиши мумкин, бу КФШ ишлаб чиқарилишининг ортишига олиб келади (3-расм) [125]. КФШ тўпланиши ҳужайра сигнал йўлларини бошқаришни бузади, цитокинларнинг озод бўлишини ўзгартиради ва яллиғланишли реакцияларга олиб келади [126].



3-расм. Мелатонин, витамин Д3, Е ва С нинг оксидланишли стресслари чақирган тери қаришининг профилактикаси ва даволашдаги роли [106–136, 199]

Қариш жараёни kβ-ядро факторини (NF-κβ) ва оқсил-1-активаторини фаоллаштиради, улар транскрипциянинг оксидланувчи-тикловчи омиллари ҳисобланиб, яллиғланишда ва ажинларнинг ҳосил бўлишида иштирок этади [127]. Ультрабинафша нурларининг паст дозалари билан бир неча соат давомида нурлантирилгандан кейин иккала комплекснинг транскрипцион омиллари ошади. ROS даражасининг ортиши митоген-фаоллашувчи протеинкиназларни (МАРК) АР-1 йўлидаги фаоллашувини чақиради. МАРК-га ҳужайра ташқарисидаги сигнал киназалар (ERK), МАРК р38 ва транскрипцион омил c-Jun-N-терминал киназа (JNK) киради. Бундан ташқари, кўтарилаётган сигнал ферментлар (кВα ингибитори, АКТ-протеинкназа В ва б.) NF-κβ йўлида фаоллашади. Одатда, ERK ўсиш омилларига ҳужайрали жавоблар олдиндан белгиланган ҳолда бўлади, JNK ва р38 лар эса цитокинлар ва жисмоний стрессларга ҳужайрали жавобларни олдиндан белгилайди [127, 128, 129]. ERK ва р38 ларнинг фаоллашуви ECMнинг деградация бўлишига ва неоколлагенезни бостиришга олиб келади [129]. NF-κβ сигналларининг берилиши тўқима гомеостазининг яхши маълум бўлган бошқарувчиси ҳисобланади. Яқинда баъзи бир тадқиқотчилар унинг тери қаришидаги марказий ролини аниқлашди [130]. Шундай қилиб, NF-κβ мтДНКни қуритадиган сичқонларда экспрессияни кучайтира олган ва мтДНК тиклангандан кейин NF-κβ экспрессияси пасайган. Бу маълумотлар тасдиқлайдики, NF-κβ сигналларининг берилиши критик механизм бўлиб, тери ва соч фолликулалари патологиясига ёрдам беради [131]. Фаоллашган NF-κβ дермал фибробластларда яллиғланиш ҳужайралари бўлган нейтрофиллар каби прояллиғланишли IL-1, IL-6, VEGF ва TNF-α ишлаб чиқарилишини стимуллаш йўли орқали яллиғланиш ҳужайрали инфильтрацияни қўшимча стимуллайди. Бу цитокинлар нейтрофилларни нейтрофил коллагеназларни (ММР 8) озод қилиш учун стимуллайди, бу матрикснинг деградация бўлишига ва нурланган соҳаларда тери қаришининг тезлашишига олиб келади [132].

КФШ МАРКни индукция қилиш орқали металлопротеиназ протеолитик матрикс (ММР) синтезини стимуллаб терини қўшимча зарарлаши, ММП билан биргаликда коллагенни тўлиқ парчалаши мумкин [133], ўз навбатида, терининг эластиклигини пасайтириши кузатилади. Теридаги коллаген толаларининг миқдорини қўллаб туриш учун тўқима специфик ингибитор (TIMP1) ММРни босиш учун керак, айниқса, ММР-1 (коллагеназа). TIMP1 ва MMPs ўртасидаги баланснинг йўқолиши ҳам ажинларнинг ривожланишига ёрдам бериши мумкин [131, 134]. Бундан ташқари, гранзим В юқори бўлган сичқонларда, ультрабинафша нурларининг сурункали таъсиридан кейин ажинлар ҳосил бўлишининг пасайгани кузатилган [135]. Бу, ўз навбатида, ММР-1ни, гранзим Вни ва бошқа PG-деградация протеазларни босадиган бошқаришни қаришга қарши йўналган механизмларнинг бири бўлиши мумкин деган тахминга олиб келади.

Ядроли фактор эритроид 2-симон 2 (nuclear factor erythroid 2-like 2, Nrf2) га таъсир қилиб, КФШ зарарли таъсир кўрсатади, у антиоксидант реакциянинг асосий бошқарувчиси ҳисобланади. Nrf2 антиоксидант тизимининг фаоллашуви учун ҳал қилувчи аҳамиятга эга ва теринининг барча турдаги ҳужайраларида КФШнинг кейинги ҳосил бўлишининг олдини олади. Кўплаб цитопротектив оқсиллар, гемоксигеназа (НО-1), пероксиредосинлар, NAPD (Н) дегидрогеназа, хинон 1 (NQO1) ва глутатион биосинтези ферментлари Nrf2 дан пастда туради [136]. Ўз навбатида, Nrf2 транскрипициянинг асосий омили ҳисобланиб, теринининг қаришидаги оксидланиш-тикланиш балансини бошқаради.

Қаришга қарши стратегия. Қариш табиий ҳодиса сифатида генетик жиҳатдан аниқланган бўлса-да, вақтидан эрта қаришнинг олдини олиш мумкин. Ажинлар ва пигментация терини вақтидан олдин қариши билан бевосита боғлиқ ва теринининг энг муҳим ҳодисалари ҳисобланади [137]. Физик ва кимёвий УБ-фильтрлар билан таъминланган фотоҳимоя, теринининг фото жароҳатланишига асосий профилактик чора ҳисобланади. Нутрицевтлардан («овқатланиш» ва «фармацевтика» сўзларидан келиб чиққан) [138] фойдаланиш терини вақтидан олдин қаришини ва ёш билан боғлиқ касалликларни, шу жумладан тери саратонининг олдини олиш, тўхтатиш ёки минимум камайтириш учун истиқболли стратегия ҳисобланади [139]. Уларга полифеноллар, биофаол пептидлар ва олигосахаридлар, каротиноидлар, витаминлар ва ярим тўйинган ёғ кислоталари киради. Баъзи бир тадқиқотларда полифеноллар цитотоксик таъсир қилиши мумкинлиги ҳақида хабарлар берилган. Полифенол бирикмаларни (куркумин, кўк чойдаги полифеноллар, узум, соя, анор ва б.) замонавий косметологик ва дерматологик препаратларда энг кўп фойдаланиладиган ингредиентлар сифатига киритилади [125, 140, 141, 142, 143]. Кўплаб тадқиқотларнинг кўрсатишича, полифеноллар NF-κβ йўлининг ҳужайрали яллиғланиш жавобини модуллаштиради [144, 145] ва Nrf2 ни фаоллаштириш орқали билвосита антиоксидант таъсир ўтказади [146].

Фаол никотинамидлар (ниацинамид, витамин В3) теринининг ташқи кўринишини яхшилайди ва тери коллагенини йўқотишнинг олдини олишнинг фойдали таъсирларини таъминлайди, у фото қаришни характерлайди [147, 148, 149]. Никотинамид-адениндинуклеотид (NAD) дан олдинги модда бўлган витамин В3 кератиноцитларда ультрабинафша нурлар томонидан АТФ камайишининг олдини олиши мумкин, бу – ДНКнинг энергия билан боғлиқ жараёнли репарацияларни тезлашишига олиб келади [150]. ДНК шикастланишининг олдини олиб бўлмаганда, поли-АДФ-рибозополимеразаларнинг (PARP-1) фаоллашиши NF-κβ йўлини фаоллаштириш орқали апоптозга олиб келади [151]. Демак, терига витамин В3нинг УБ-ҳимояловчи таъсири ҳужайра метаболизмини бошқариши мумкин [152, 153]. Никотинамиднинг имконияти PARP-1 ни кучайтириши ва ДНКнинг репарация механизмларини бошқариши уни оддий қуёшдан сақловчи воситалар таркибига киритилишига сабаб бўлмоқда [154, 155].

Витамин С ва Е нинг кучли антиоксидант хусусиятлари яхши маълум ва тасдиқланган. Улар нутрицевтик ҳолда ёки маҳаллий қўллаш учун терини парваришида ва фото ҳимоясида кенг қўлланилмоқда [70]. Ферул кислотасининг қўшилиши витамин (С+Е)ларнинг кимёвий барқарорлигини (стабиллигини) яхшилайди ва фото нурланган теринининг фото ҳимоясини оширади [156, 157, 158].

Теринининг вақтидан олдин қаришига қарши бошқа профилактик чора – бу витамин D3 нинг ҳосилаларидан фойдаланиш. Хабар берилишича, витамин D3 нинг фаол шакллари ультрабинафша нурлари томонидан тери ҳужайралари ва ДНК нинг шикастланишидан ҳимоя қилади, камайтиради ёки зарарни ҳам тузатади [67, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165]. Афсуски, витамин D3 нинг классик фаол шаклларидан, ҳатто 1,25 $(OH)_2D_3$ ни ҳам, терапевтик дозаларда сурункали фойдаланиш уларнинг кальцемик (токсик) таъсири сабабли қаттиқ чегараланган. Аммо CYP11A1 (in vivo биологик фаол, лекин нокальцемик ҳосилаларини ишлаб чиқарувчи [166, 167, 168, 169] томонидан витамин D3 ни фаоллаштирувчи альтернатив йўлининг топилиши [36, 37, 38], ультрабинафша нурлари чақирган тери патологиясини ва фото қаришга қарши терапевтик истиқболли қўллаш ҳисобланмоқда [170]. Витамин D нинг аналоглари фосфоритланган Ser-15, Ser-46 эмас, ўсмалар супрессори-оқсил р53 экспрессиясининг кучайиши ҳисобига, кератиноцит ва меланоцитларда ДНК репарацияси имкониятини оширади [171]. Фосфоритланган Ser-15 ва Ser-20 р53 га р53 ни фаоллаштиради ва ДНК нинг репациясига ёрдам беради, бунда фосфоритлаш р53 ни Ser-46 га, ДНК ни шикастланганидан кейин апоптозни бошқаришга жавоб беради [172]. Бундан ташқари, CYP11A1 томонидан ишлаб чиқарилган витамин D нинг янги ҳосилалари ультрабинафша таъсиридан кейин пайдо бўладиган мутаген ва генотоксик циклобутан-пиримидин (CPD) димерларининг ҳосил бўлишини босади, тўхтатади.

Шундай қилиб, классик 1,25 (OH) 2D3 [160, 161] билан бирга CYP11A1нинг ҳосилалари 20 (OH) D_3 ва 20,23 $(OH)_2D_3$ ҳамда витамин D_3 нинг бошқа ҳосилалари ультрабинфаша нуралардан, нафақат кератиноцитлар, балки меланоциталарни ҳам оксидланишли жароҳатлайдиганлардан инсон эпидермисининг ҳимоячиси сифатида ишлаши мумкин [171].

Қуёш нурлари ишлаб чиқарадиган теридаги витамин $Д_3$ терини гомеостазининг ҳимоячиси учун анча муҳим [173]. У H_2O_2 ва NO нинг даражасини пасайтириб, ДНК шикастланишини ва метаболизм-

ни кучсизлантириши мумкин, бир вақтни ўзида глутатион даражасини оширади ва ДНК репарациясини яхшилайди. Ультрабинафша нурлардан сақловчи ички ҳимоя механизмининг бир қисми бўлган витамин $Д_3$ни қарияларда ишлаб чиқариш камаяди. Шунинг учун, витамин D нинг қари аҳолига тавсия этилиши катта аҳамиятга эга.

Оксидланишли шикастланиш билан боғлиқ терининг қаришини секинлаштирадиган ва бир қатор дерматозларни даволашда истиқболли номзод бўлиб мелатонин ҳисобланади. Мелатонин ринеал безнинг асосий секретор гормонал маҳсулоти бўлиб хронобиологик фаолликни бошқарувчиси ҳам ҳисобланади. Мелатонин кўп сонли экстрапинеал соҳаларда, тери ва соч фолликулаларида синтез бўлади [54, 58, 174, 175], бу соҳаларда мелатонинни 1- ва 2- турларининг (MT1 и MT2) функционал рецепторларига таъсир қилиши мумкин [48, 53, 176, 177, 177, 177, 180]. Ажабланарлиси шундаки, қон зардобида аниқланадиган миқдоридан кўра, тери ўзига фойдаланиш учун мелатонинни анча кўпроқ ишлаб чиқарилиши аниқланган [54, 175]. Тери мелатонини кўп қиррали вазифаларни бажаради [179, 180]. Рецепторларнинг воситачилиги таъсирига қўшимча равишда, мелатонин ва унинг метаболитлари тўғридан-тўғри антиоксидантлар сифатида ҳаракат қилади.

Бундан ташқари, мелатонин озод радикалларни энг эффектив ютиб юборувчи бўлиб ҳисобланади [181, 182, 183], ҳатто витамин С ва Е дан ҳам кўра кучлидир [184]. Бир неча тадқиқотларнинг in vitro тасдиқлашича, мелатонин ва унинг метаболитлари кератиноцит ва меланоцитларни ультрабинафша нурларни шикастловчи таъсиридан ҳимоя қилиши мумкин. Бу ҳимоя механизмига Nrf2 ва Nrf2 билан боғлиқ бўлган фаоллашув йўли киради [185, 186]. Худди шундай мелатонин дермал фибробластларини қуёш нурларидан HO-1 экспрессиясини ошириши йўли ва ECM оқсилларини физиологик экспрессиясини тикланиши орқали ҳимоя қилади [187, 188]. Мелатонин нафақат КФШ/РНСни тўғридан-тўғри ютадиган, балки билвосита антиоксидант ферментларни стимуляция қилиш ва проксидант ферментларни ишлаб чиқариш орқали оксидланиш стрессини камайтиради [183, 189]. Ҳақиқатда, мелатонин антиоксидант генлар экспрессиясини кучайтириши мумкин [55, 185, 186, 190]. Мелатонин ва унинг метаболитлари ХДП фото маҳсулотларини ёки пиримидин (6-4PP) даражасини пасайтириб, ДНКни оксидланишли шикастланишлардан ҳимоя қилиши мумкин [185, 191, 192]. Мелатонин витамин D_3 каби эндоген бошқарувчи сифатида p53 ни Ser-15 га фосфорлашни стимуллайди ва нуклеотидларни эксцизиясининг тикланишини (NER) кучайтиради, ўз навбатида, шикастланган ДНК тўпланишининг олдини олади ва ўсмага қарши фаолликни стимуллайди [177, 186, 193].

Антиоксидант хусусиятларидан ташқари, мелатонин митохондриал вазифасини ҳам сақлайди. Дж. Бочева ва ҳаммуаллифларнинг тахмин қилишларича, мелатонин ҳамда унинг метаболитларининг фотоҳимояси вазифаси бевосита ва билвосита митохондрийга боғлиқ ва тери ҳужайраларида мелатонин метаболизмини асосий маркази ҳисобланади [56, 199]. Мелатонин митохондрияларни нафақат тўғридан-тўғри КФШни олиб ташлаш йўли билан, балки ультрабинафша нурлар таъсирига учраган кератиноцитларда митохондриал гомеостаз ва митохондриал мембраналар потенциалини қўллаш орқали ҳам ҳимоя қилади [56, 194]. Бундан ташқари, мелатонин ва унинг метаболитлари инсонни меланома MNT-1 ҳужайраларидаги ультрабинафша нурланиши томонидан чақирилган митохондриал оксидланишли стрессни яхшилайди [195]. Бу маълумотлар мелатонин асосида янги митохондриал йўналтирилган антиоксидантларни ишлаб чиқарилаётган самарасини тасдиқлайди.

Бундан ташқари, мелатонинни ва унинг баъзи бир метаболитларини ёритиш эффекти эпидермал меланоцитлардаги тирозиназалар фаоллигини ва пролиферациянинг босилиши билан таъминлайди [175]. Мелатонин ва унинг метаболитлари кўп йиллардан бери ўзининг цитопротекторлик ва қариликка қарши хусусиятини тасдиқлагани учун, экзоген мелатонин ва/ёки метаболитларни терининг қаришига қарши маҳаллий қўллаш фойдали стратегия бўлар эди [196, 197].

Ҳимоя самарасини ошириш ва ажинлар ҳосил бўлишининг олдини олиш учун фотоқаришда вақтида қуёшдан ҳимояловчи кремлар ва антиоксидантлар (витамин С қўшилган ҳолда маҳаллий ва тизимли) билан бирга ретиноидлар бирга қўлланилади. Ретиноидлардан фойдаланиш коллагенни ишлаб чиқаришга ёрдам бериши мумкин [137]. Ретиноидлар, ҳаммадан ретиноев кислоталари (РК, RA) кўплаб классик ва ноклассик стероидоген тўқималарда стероидоген потенциални кучайтиради, улар қаришдаги гормонал дисбаланс сабабли пасаяди [7, 29, 198]. Эпидермиснинг кератиноцитларида стероидоген фаолликни маҳаллий бошқариш гомеостаз ва тери физиологияси учун муҳим. RA ажинли ташқи кўринишни, яллиғланишдан кейинги гиперпигментацияни яхшилайди ва одамлардаги ва сичқонлардаги кератиноцитлардаги дифференцировкани босади, аммо улар кўпинча терини қитиқлашга, тирнашга олиб келади.

Бочева Д. ва ҳаммуаллифлар тери қаришининг нейроэндокрин аспектларини ёритар экан, келажакда кутилаётган даволашнинг замонавий йўлларининг баъзи бирларига тўхталиб ўтган. Муаллифларнинг тахмин қилишича, терининг қариши конкрет рецептор ва ферментларга мўлжалланган маҳаллий нейрогормонал фаоллик заифлашган бўлиши ёки унинг фенотипик намоён бўлган белгилари маҳаллий қўлланган танлаб олинган омил-

лар билан ўзгариши мумкинлигига боғлиқ экан. Фаворит омилларнинг баъзи бирлари мелатонин ва унинг метаболитларини, нокальцемик скостероидларни ва люмистеролни ҳосилаларини токсиклиги пастлиги сабабли ва орзули маҳаллий фенотипик эффектини ўз ичига олади [199].

Демак, яқин йиллар ичида дерматология ва косметологиянинг долзарб муаммоси бўлган терининг қариши янги изланаётган даволаш усуллари орқали етарлича ҳал қилиниши мумкин. Албатта, бунда нейроэндокрин омиллар орқали аниқланган долзарб муаммо ўз ечимини топиши мумкин.

АДАБИЁТЛАР

1. Slominski A., Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. Endocr. Rev. 2000, 21, 457–487. [Cross Ref] [Pub Med]
2. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Skobowiat C., Zbytek B., Slominski R.M., Steketee J.D. Sensing the environment: Regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system. Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. 2012, 212, 1–115.
3. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Zbytek B., Tobin D.J., Theoharides T.C., Rivier J. Key role of CRF in the skin stress response system. Endocr. Rev. 2013, 34, 827–884. [Cross Ref] [Pub Med]
4. Roosterman D., Goerge T., Schneider S.W., Bunnett N.W., Steinho M. Neuronal control of skin function: The skin as a neuroimmunoendocrine organ. Physiol. Rev. 2006, 86, 1309–1379. [Cross Ref] [Pub Med]
5. Chuong C.M., Nickolo B.J., Elias P.M., Goldsmith L.A., Macher E., Maderson P.A., Sundberg J.P., Tagami, H., Plonka P.M., Thestrup-Pederson K. et al. What is the «true» function of skin? Exp. Dermatol. 2002, 11, 159–187. [Pub Med]
6. Zouboulis C.C. Human skin: An independent peripheral endocrine organ. Horm. Res. 2000, 54, 230–242. [Cross Ref] [Pub Med]
7. Slominski A., Zbytek B., Nikolakis G., Manna P.R., Skobowiat C., Zmijewski M., Li W., Janjetovic Z., Postlethwaite A., Zouboulis C.C. et al. Steroidogenesis in the skin: Implications for local immune functions. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2013, 137, 107–123. [Cross Ref]
8. Steinhoff M., Bienenstock J., Schmelz M., Maurer M., Wei E., Внry T. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. J. Invest. Dermatol. 2006, 126, 1705–1718. [Cross Ref]
9. Bikle D.D. Vitamin D: An ancient hormone. Exp. Dermatol. 2011, 20, 7–13. [Cross Ref]
10. Lehmann B., Sauter W., Knuschke P., Dressler, S., Meurer M. Demonstration of UVB-induced synthesis of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) in human skin by microdialysis. Arch. Dermatol. Res. 2003, 295, 24–28. [Cross Ref]
11. Holick M.F. Vitamin D: A millenium perspective. J. Cell. Biochem. 2003, 88, 296–307. [Cross Ref] [PubMed]
12. Slominski A., Wortsman J., Tuckey R.C., Paus R. Dierential expression of HPA axis homolog in the skin. Mol. Cell. Endocrinol. 2007, 265–266, 143–149. [Cross Ref] [Pub Med]
13. Slominski A., Ermak G., Hwang J., Chakraborty A., Mazurkiewicz J.E., Mihm M. Proopiomelanocortin, corticotropin releasing hormone and corticotropin releasing hormone receptor genes are expressed in human skin. FEBS Lett. 1995, 374, 113–116. [Cross Ref]
14. Slominski A., Wortsman J., Pisarchik A., Zbytek B., Linton E.A., Mazurkiewicz J.E., Wei E.T. Cutaneous expression of corticotropin-releasing hormone (CRH), urocortin, and CRH receptors. FASEB J. 2001, 15, 1678–1693. [Cross Ref] [PubMed]
15. Zouboulis C.C., Seltmann H., Hiroi N., Chen W., Young M., Oe, M., Scherbaum W.A., Orfanos C.E., McCann S.M., Bornstein S.R. Corticotropin-releasing hormone: An autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002, 99, 7148–7153. [Cross Ref] [Pub Med]
16. Slominski A., Baker J., Ermak G., Chakraborty A., Pawelek J. Ultraviolet B stimulates production of corticotropin releasing factor (CRF) by human melanocytes. FEBS Lett. 1996, 399, 175–176. [Cross Ref]
17. Slominski A., Ermak G., Mazurkiewicz J.E., Baker J., Wortsman, J. Characterization of corticotropin-releasing hormone (CRH) in human skin. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998, 83, 1020–1024. [Cross Ref]
18. Slominski A., Szczesniewski A., Wortsman J. Liquid chromatography-mass spectrometry detection of corticotropin-releasing hormone and proopiomelanocortin-derived peptides in human skin. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85, 3582–3588. [Cross Ref]
19. Ito N., Ito T., Betterman A., Paus R. The human hair bulb is a source and target of CRH. J. Invest. Dermatol. 2004, 122, 235–237. [Cross Ref]
20. Zbytek B., Wortsman J., Slominski A. Characterization of a ultraviolet B-induced corticotropin-releasing hormone proopiomelanocortin system in human melanocytes. Mol. Endocrinol. 2006, 20, 2539–2547. [Cross Ref]
21. Slominski A.T., Botchkarev V., Choudhry M., Fazal N., Fechner K., Furkert J., Krause E., Rolo B., Sayeed M., Wei E. et al. Cutaneous expression of CRH and CRH-R. Is there a «skin

stress response system?». Ann. N.Y. Acad. Sci. 1999, 885, 287–311. [CrossRef] [PubMed]
22. Slominski A., Rolo B., Curry J., Dahiya M., Szczesniewski A., Wortsman J. The skin produces urocortin. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85, 815–823. [Cross Ref] [Pub Med]
23. Slominski A., Wortsman J., Luger T., Paus R., Solomon S. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. Physiol. Rev. 2000, 80, 979–1020. [Cross Ref] [Pub Med]
24. Kono M., Nagata H., Umemura S., Kawana S., Osamura R.Y. In situ expression of corticotropin-releasing hormone (CRH) and proopiomelanocortin (POMC) genes in human skin. FASEB J. 2001, 15, 2297–2299. [CrossRef]
25. Skobowiat C., Dowdy J.C., Sayre R.M., Tuckey R.C., Slominski A. Cutaneous hypothalamic-pituitary-adrenal axis homolog: Regulation by ultraviolet radiation. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2011, 301, 484–493. [Cross Ref] [Pub Med]
26. Slominski, A.; Paus, R.; Mazurkiewicz, J. Proopiomelanocortin expression in the skin during induced hair growth in mice. Experientia 1992, 48, 50–54. [Cross Ref] [Pub Med]
27. Luger T.A., Paus R., Slominski A., Lipton J. The proopiomelanocortin system in cutaneous neuroimmunomodulation. An introductory overview. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1999, 885, xi. [Cross Ref] [Pub Med]
28. Slominski A., Wortsman J., Mazurkiewicz J.E., Matsuoka L., Dietrich J., Lawrence K., Gorbani A., Paus R. Detection of proopiomelanocortin-derived antigens in normal and pathologic human skin. J. Lab. Clin. Med. 1993, 122, 658–666.
29. Slominski A.T., Manna P.R., Tuckey R.C. Cutaneous glucocorticosteroidogenesis: Securing local homeostasis and the skin integrity. Exp. Dermatol. 2014, 23, 369–374. [Cross Ref]
30. Slominski A.T., Manna P.R., Tuckey R.C. On the role of skin in the regulation of local and systemic steroidogenic activities. Steroids 2015, 103, 72–88. [Cross Ref]
31. Slominski A., Wortsman J., Kohn L., Ain K.B., Venkataraman G.M., Pisarchik A., Chung J.H., Giuliani C., Thornton M., Slugocki G. et al. Expression of hypothalamic-pituitary-thyroid axis related genes in the human skin. J. Invest. Dermatol. 2002, 119, 1449–1455. [Cross Ref] [Pub Med]
32. Body E., Kany B., Gбspбrm E., Knьver J., Kromminga A., Ramot Y., Bнrym T., Tiedem S., van Beek N., Poeggeler B. et al. Thyroid-stimulating hormone, a novel, locally produced modulator of human epidermal functions, is regulated by thyrotropin-releasing hormone and thyroid hormones. Endocrinology 2010, 151, 1633–1642. [Cross Ref] [Pub Med]
33. Gaspar E., Hardenbicker C., Body E., Wenzel B., Ramot Y., Funk W., Kromminga A., Paus R. Thyrotropin releasing hormone (TRH): A new player in human hair-growth control. FASEB J. 2010, 24, 393–403. [Cross Ref] [Pub Med]
34. Paus R. Exploring the «thyroid-skin connection»: Concepts, questions, and clinical relevance. J. Invest. Dermatol. 2010, 130, 7–10. [Cross Ref] [Pub Med]
35. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Semak I., Zbytek B., Pisarchik A., Li W., Zjawiony J., Tuckey R.C. Cytochromes p450 and skin cancer: Role of local endocrine pathways. Anticancer. Agents Med. Chem. 2014, 14, 77–96. [CrossRef] [PubMed]
36. Slominski A., Kim T.K., Zmijewski M.A., Janjetovic Z., Li, W., Chen J., Kusniatsova E.I., Semak I., Postlethwaite A.; Miller, D.D. et al. Novel vitamin D photoproducts and their precursors in the skin. Dermatoendocrinol. 2013, 5, 7–19. [CrossRef]
37. Slominski A.T., Kim T.K., Li W., Yi A.K., Post-lethwaite A., Tuckey R.C. The role of CYP11A1 in the production of vitamin D metabolites and their role in the regulation of epidermal functions. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2014, 144, 28–39. [Cross Ref]
38. Slominski A.T., Li, W., Kim T.K., Semak I., Wang J., Zjawiony J.K., Tuckey R.C. Novel activities of CYP11A1 and their potential physiological significance. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2015, 151, 25–37. [Cross Ref]
39. Slominski A., Ermak G., Mihm M. ACTH receptor, CYP11A1, CYP17 and CYP21A2 genes are expressed in skin. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996, 81, 2746–2749.
40. Slominski A., Zjawiony J., Wortsman J., Semak I., Stewart J., Pisarchik A.; Sweatman T., Marcos J., Dunbar, C., Tuckey, R. A novel pathway for sequential transformation of 7-dehydrocholesterol and expression of the P450scc system in mammalian skin. Eur. J. Biochem. 2004, 271, 4178–4188. [Cross Ref]
41. Thiboutot D., Jabara S., McAllister J.M., Sivarajah A., Gilliland K., Cong Z., Clawson, G. Human skin is a steroidogenic tissue: Steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes, and an immortalized sebocyte cell line (SEB-1). J. Invest. Dermatol. 2003, 120, 905–914. [Cross Ref] [Pub Med]
42. Inoue T., Miki Y., Abe K., Hatori M., Hosaka M., Kariya Y., Kakuo S., Fujimura T., Hachiya A., Honma S. et al. Sex steroid synthesis in human skin in situ: The roles of aromatase and steroidogenic acute regulatory protein in the homeostasis of human skin. Mol. Cell. Endocrinol. 2012, 362, 19–28. [Cross Ref] [Pub Med]
43. Li J., Daly E., Campioli E., Wabitsch M., Papadopoulos V. De novo synthesis of steroids and oxysterols in adipocytes. J. Biol. Chem. 2014, 289, 747–764. [Cross Ref] [Pub Med]

44. Tuckey R.C. Progesterone synthesis by the human placenta. Placenta 2005, 26, 273–281. [Cross Ref] [Pub Med]
45. Miller W.L., Auchus R.J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. Endocr. Rev. 2011, 32, 81–151. [Cross Ref] [Pub Med]
46. Grando S.A., Pittelkow M.R., Schallreuter K.U. Adrenergic and cholinergic control in the biology of epidermis: Physiological and clinical significance. J. Invest. Dermatol. 2006, 126, 1948–1965. [Cross Ref]
47. Schallreuter K.U., Pittelkow M.R., Swanson N.N., Beazley W.D., Kцrner C., Ehrke C., Bьttner G. Altered catecholamine synthesis and degradation in the epidermis of patients with atopic eczema. Arch. Dermatol. Res. 1997, 289, 663–666. [CrossRef]
48. Slominski, A.; Wortsman, J.; Tobin, D.J. The cutaneous serotoninergic/melatoninergic system: Securing a place under the sun. FASEB J. 2005, 19, 176–194. [Cross Ref]
49. Slominski A.; Pisarchik A., Semak I., Sweatman T., Wortsman J., Szczesniewski A., Slugocki G., McNulty J.; Kauser S.; Tobin D.J. et al. Serotoninergic and melatoninergic systems are fully expressed in human skin. FASEB J. 2002, 16, 896–898. [Cross Ref]
50. Slominski A.; Semak I., Pisarchik A. Sweatman T., Szczesniewski A., Wortsman J. Conversion of L-tryptophan to serotonin and melatonin in human melanoma cells. FEBS Lett. 2002, 511, 102–106. [Cross Ref]
51. Slominski A., Pisarchik A., Semak I., Sweatman T., Szczesniewski A., Wortsman J. Serotoninergic system in hamster skin. J. Invest. Dermatol. 2002, 119, 934–942. [Cross Ref] [Pub Med]
52. Slominski A., Baker J., Rosano T.G., Guisti L.W., Ermak G., Grande M., Gaudet S.J. Metabolism of serotonin to N-acetylserotonin, melatonin, and 5-methoxytryptamine in hamster skin culture. J. Biol. Chem. 1996, 271, 12281–12286. [Cross Ref] [Pub Med]
53. Kobayashi H., Kromminga A., Dunlop T.W., Tychsen B., Conrad F., Suzuki N., Memezawa A., Bettermann A., Aiba S., Carlberg C., et al. A role of melatonin in neuroectodermal-mesodermal interactions: The hair follicle synthesizes melatonin and expresses functional melatonin receptors. FASEB J. 2005, 19, 1710–1712. [Cross Ref] [Pub Med]
54. Slominski A., Tobin D.J., Zmijewski M.A., Wortsman J., Paus R. Melatonin in the skin: Synthesis, metabolism and functions. Trends Endocrinol. Metab. 2008, 19, 17–24. [Cross Ref] [Pub Med]
55. Slominski A.T., Kleszczyґnski K., Semak I., Janjetovic Z., Zmijewski M.A., Kim T.K., Slominski R.M., Reiter R.J., Fischer T.W. Local melatoninergic system as the protector of skin integrity. Int. J. Mol. Sci. 2014, 15, 17705–17732. [Cross Ref] [Pub Med]
56. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Semak I., Kim T.K., Janjetovic Z., Slominski R.M., Zmijewski J.W. Melatonin, mitochondria, and the skin. Cell. Mol. Life Sci. 2017, 74, 3913–3925. [Cross Ref] [Pub Med]
57. Fischer T.W., Slominski A., Zmijewski M.A., Reiter R.J., Paus R. Melatonin as a major skin protectant: From free radical scavenging to DNA damage repair. Exp. Dermatol. 2008, 17, 713–730. [Cross Ref] [Pub Med]
58. Fischer T.W., Slominski A., Tobin D.J., Paus R. Melatonin and the hair follicle. J. Pineal Res. 2008, 44, 1–15. [CrossRef]
59. Harman D. Aging: Overview. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2001, 928, 1–21. [CrossRef]
60. Kirkwood, T.B.; Austad, S.N. Why do we age? Nature 2000, 408, 233–238. [CrossRef]
61. Clegg A., Young J., Ilie S., Rikkert M.O., Rockwood K. Frailty in elderly people. Lancet 2013, 381, 752–762. [Cross Ref]
62. Hertoghe T. The «multiple hormone deficiency» theory of aging: Is human senescence caused mainly by multiple hormone deficiencies? Ann. N. Y. Acad. Sci. 2005, 1057, 448–465. [CrossRef] [PubMed]
63. Makrantonaki E., Schцnknecht P., Hossini A.M., Kaiser E., Katsouli M.M., Adjaye J., Schrцder J., Zouboulis C.C. Skin and brain age together: The role of hormones in the ageing process. Exp. Gerontol. 2010, 45, 801–813. [Cross Ref] [Pub Med]
64. Pain S., Dezutter C., Reymermier C., Vogelgesang B., Delay E., Andrй V. Age-related changes in pro-opiomelanocortin (POMC) and related receptors in human epidermis. Int. J. Cosmet. Sci. 2010, 32, 266–275. [Cross Ref] [Pub Med]
65. Cirillo N., Prime S.S. Keratinocytes synthesize and activate cortisol. J. Cell. Biochem. 2011, 112, 1499–1505. [Cross Ref] [Pub Med]
66. Torma H. Regulation of keratin expression by retinoids. Dermatoendocrinol. 2011, 3, 136–140. [Cross Ref]
67. De Haes P., Garmyn M., Verstuyf, A., De Clercq P., Vandewalle M., Degreef H., Vantieghem K., Bouillon R., Segaert, S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and analogues protect primary human keratinocytes against UVB-induced DNA damage. J. Photochem. Photobiol. B 2005, 78, 141–148. [Cross Ref] [Pub Med]
68. Slominski A.T., Bro˙zyna A.A., Skobowiat C., Zmijewski M.A., Kim T.K., Janjetovic Z., Oak A.S., Jozwicki W., Jetten A.M., Mason R.S. et al. On the role of classical and novel forms of vitamin D in melanoma progression and management. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2018, 177, 159–170. [Cross Ref]
69. MacLaughlin J., Holick M.F. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. J. Clin. Invest. 1985, 76, 1536–1538. [Cross Ref]

70. Zouboulis C.C., Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. Clin. Dermatol. 2011, 29, 3–14. [Cross Ref]
71. Fisher G.J., Kang S., Varani J., Bata-Csorgo Z., Wan Y., Datta S., Voorhees J.J. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. Arch. Dermatol. 2002, 138, 1462–1470. [Cross Ref] [Pub Med]
72. Farage M.A., Miller K.W., Elsner P., Maibach H.I. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: A review. Int. J. Cosmet. Sci. 2008, 30, 87–95. [Cross Ref] [Pub Med]
73. Ortonne J.P. Photoprotective properties of skin melanin. Br. J. Dermatol. 2002, 146, 7–10. [Cross Ref] [Pub Med]
74. Dessinioti C., Antoniou C., Katsambasm A., Stratigos A.J. Melanocortin 1 receptor variants: Functional role and pigmentary associations. Photochem. Photobiol. 2011, 87, 978–987. [Cross Ref] [Pub Med]
75. Liu F., Hamer M.A., Deelen J., Lall J.S., Jacobs L., van Heemst D., Murray P.G., Wollstein A., de Craen A.J., Uh H.W. et al. The MC1R Gene and Youthful Looks. Curr. Biol. 2016, 26, 1213–1220. [Cross Ref] [Pub Med]
76. Kammeyer A., Luiten R.M. Oxidation events and skin aging. Ageing Res. Rev. 2015, 21, 16–29. [Cross Ref] [Pub Med]
77. Bernhard D., Moser C., Backovic A., Wick G. Cigarette smoke–an aging accelerator? Exp. Gerontol. 2007, 42, 160–165. [Cross Ref] [Pub Med]
78. Kennedy C., Bastiaens M.T., Bajdik C.D., Willemze R., Westendorp R.G., Bouwes Bavinck J.N. Leiden Skin Cancer Study. Eect of smoking and sun on the aging skin. J. Invest. Dermatol. 2003, 120, 548–554. [Cross Ref] [Pub Med]
79. Mousavi S.E., Amini H., Heydarpour P., Amini Chermahini F., Godderis L. Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. Environ. Int. 2019, 122, 67–90. [Cross Ref]
80. Damevska K., Nikolovska S., Kazandjieva J., Kotevska B., Bocheva G. Skin and pollution. In Advances in Integrative Dermatology, Frana K., Lotti T., Eds. Wiley J. & Sons Ltd.: Chichester, UK, 2019; pp. 379–392.
81. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Plonka P.M., Szaflarski J.P., Paus R. How UV light touches the brain and endocrine system through skin, and why. Endocrinology 2018, 159, 1992–2007. [Cross Ref]
82. Vierkцtter A., Krutmann J. Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations. Dermatoendocrinology 2012, 4, 227–231. [Cross Ref] [Pub Med]
83. Diey B.L. What is light? Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2002, 18, 68–74. [Cross Ref] [Pub Med]
84. Marionnet C., Tricaud C., Bernerd F. Exposure to non-extreme solar UV daylight: Spectral characterization, eects on skin and photoprotection. Int. J. Mol. Sci. 2014, 16, 68–90. [Cross Ref] [Pub Med]
85. Godar D.E. UV doses worldwide. Photochem. Photobiol. 2005, 81, 736–749. [Cross Ref] [Pub Med]
86. Gilchrest B.A., Eller M.S., Geller A.C., Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. N. Engl. J. Med. 1999, 340, 1341–1348. [Cross Ref] [Pub Med]
87. Burke, K.E. Mechanisms of aging and development-A new understanding of environmental damage to the skin and prevention with topical antioxidants. Mech. Ageing Dev. 2018, 172, 123–130. [Cross Ref] [Pub Med]
88. Boas M., Feldt-Rasmussen U., Main K.M. Thyroid eects of endocrine disrupting chemicals. Mol. Cell. Endocrinol. 2012, 355, 240–248. [CrossRef] [Pub Med]
89. Sanderson J.T. The steroid hormone biosynthesis pathway as a target for endocrine-disrupting chemicals. Toxicol. Sci. 2006, 94, 3–21. [Cross Ref]
90. Bolognia J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P. Dermatology, Mosby Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2008; Volume 1.
91. Feingold K.R., Schmuth M., Elias P.M. The regulation of permeability barrier homeostasis. J. Invest. Dermatol. 2007, 127, 1574–1576. [Cross Ref]
92. De Rosa L., De Luca M. Cell biology: Dormant and restless skin stem cells. Nature 2012, 489, 215–217. [Cross Ref]
93. Orioli D., Dellambra E. Epigenetic Regulation of Skin Cells in Natural Aging and Premature Aging Diseases. Cells 2018, 7, 268. [Cross Ref] [Pub Med]
94. Slominski A., Tobin D.J., Shibahara S., Wortsmanm, J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. Physiol. Rev. 2004, 84, 1155–1228. [Cross Ref] [Pub Med]
95. Lee D.H., Oh J.H., Chung J.H. Glycosaminoglycan and proteoglycan in skin aging. J. Dermatol. Sci. 2016, 83, 174–181. [Cross Ref] [Pub Med]
96. D'Errico M., Lemma T., Calcagnile A., Proietti De Santis L., Dogliotti E. Cell type and DNA damage specific response of human skin cells to environmental agents. Mutat. Res. 2007, 614, 37–47. [Cross Ref] [Pub Med]
97. Anderson R.R., Parrish J.A. The optics of human skin. J. Invest. Dermatol. 1981, 77, 13–19. [Cross Ref] [Pub Med]
98. D'Orazio J., Jarrett S., Amaro-Ortiz A., Scott T. UV radiation and the skin. Int. J. Mol. Sci. 2013, 14, 12222–12248. [CrossRef]

99. Van Deursen J.M. The role of senescent cells in ageing. Nature 2014, 509, 439–446. [CrossRef]
100. Tigges J., Krutmann J., Fritsche E., Haendeler J., Schaal H., Fischer J.W, Kalfalah F., Reinke H., Reifenberger G., Stьhler K. et al. The hallmarks of fibroblast ageing. Mech. Ageing Dev. 2014, 138, 26–44. [CrossRef]
101. Friedman O. Changes associated with the aging face. Facial Plast. Surg. Clin. North. Am. 2005, 13, 371–380. [CrossRef]
102. Kaya G., Saurat J.H. Dermatoporosis: A chronic cutaneous insuciency/fragility syndrome. Clinicopathological features, mechanisms, prevention and potential treatments. Dermatology 2007, 215, 284–294. [CrossRef]
103. Kaya G., Kaya A., Sorg O., Saurat J.H. Dermatoporosis: A further step to recognition. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018, 32, 189–191. [CrossRef] [PubMed]
104. Dyer J.M., Miller R.A. Chronic Skin Fragility of Aging: Current Concepts in the Pathogenesis, Recognition, and Management of Dermatoporosis. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2018, 11, 13–18. [PubMed]
105. Leow Y.H., Maibach H.I. Cigarette smoking, cutaneous vasculature, and tissue oxygen. Clin. Dermatol. 1998, 16, 579–584. [CrossRef]
106. Ressler S., Bartkova J., Niederegger H., Bartek J., Scharetter-Kochanek K., Jansen-Dьrr P., Wlaschek M. p16INK4A is a robust in vivo biomarker of cellular aging in human skin. Aging Cell. 2006, 5, 379–389. [CrossRef] [PubMed]
107. Rivetti di Val Cervo P., Lena A.M., Nicoloso M., Rossi S., Mancini M., Zhou H., Saintigny G., Dellambra E., Odorisio T., Mahй C. et al. p63-micro RNA feedback in keratinocyte senescence. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2012, 109, 1133–1138. [CrossRef] [PubMed]
108. Keyes W.M., Wu Y., Vogel H., Guo X., Lowe S.W., Mills A.A. p63 deficiency activates a program of cellular senescence and leads to accelerated aging. Genes Dev. 2005, 19, 1986–1999. [CrossRef] [PubMed]
109. Lee J.S., Park K.Y., Min H.G., Lee S.J., Kim J.J., Choi J.S., Kim W.S., Cha H.J. Negative regulation of stress-induced matrix metalloproteinase-9 by Sirt1 in skin tissue. Exp. Dermatol. 2010, 19, 1060–1066. [CrossRef]
110. Garcia-Peterson L.M., Wilking-Busch M.J., Ndiaye M.A., Philippe C.G.A., Setaluri V., Ahmad N. Sirtuins in Skin and Skin Cancers. Skin Pharmacol. Physiol. 2017, 30, 216–224. [CrossRef]
111. Singh C.K., Chhabra G., Ndiaye M.A., Garcia-Peterson L.M., Mack N.J., Ahmad N. The Role of Sirtuins in Antioxidant and Redox Signaling. Antioxid. Redox Signal. 2018, 28, 643–661. [CrossRef]
112. Ohguchi K., Itoh T., Akao Y., Inoue H., Nozawa Y., Ito M. SIRT1 modulates expression of matrix metalloproteinases in human dermal fibroblasts. Br. J. Dermatol. 2010, 163, 689–694. [CrossRef]
113. Kim K.S., Park H.K., Lee J.W., Kim Y.I., Shin M.K. Investigate correlation between mechanical property and aging biomarker in passaged human dermal fibroblasts. Microsc. Res. Tech. 2015, 78, 277–282. [CrossRef] [PubMed]
114. Goyarts E.C., Dong K., Pelle E., Pernodet N. Eect of SIRT6 knockdown on NF-κB induction and on residual DNA damage in cultured human skin fibroblasts. J. Cosmet. Sci. 2017, 68, 25–33. [PubMed]
115. Trifunovic A., Wredenberg A., Falkenberg M., Spelbrink J.N., Rovio A.T., Bruder C.E., Bohlooly-Y M., Gidlцf S., Oldfors A., Wibom R. et al. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. Nature 2004, 429, 417–423. [CrossRef] [PubMed]
116. Zhang R., Wang Y., Ye K., Picard M., Gu Z. Independent impacts of aging on mitochondrial DNA quantity and quality in humans. BMC Genomics 2017, 18, 890. [CrossRef] [PubMed]
117. Bratic A., Larsson N.G. The role of mitochondria in aging. J. Clin. Invest. 2013, 123, 951–957. [CrossRef] [PubMed]
118. McCullough J.L., Kelly K.M. Prevention and treatment of skin aging. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006, 1067, 323–331. [CrossRef] [PubMed]
119. Poljšak B., Dahmane R.G., Godicr' A. Intrinsic skin aging: The role of oxidative stress. Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat. 2012, 21, 33–36. [PubMed]
120. Imokawa G., Ishida K. Biological mechanisms underlying the ultraviolet radiation-induced formation of skin wrinkling and sagging I: Reduced skin elasticity, highly associated with enhanced dermal elastase activity, triggers wrinkling and sagging. Int. J. Mol. Sci. 2015, 16, 7753–7775. [CrossRef]
121. Duval C., Cohen C., Chagnoleau C., Flouret V., Bourreau E., Bernerd F. Key regulatory role of dermal fibroblasts in pigmentation as demonstrated using a reconstructed skin model: Impact of photo-aging. PLoS ONE 2014, 9, e114182. [CrossRef]
122. Barresi C., Stremnitzer C., Mlitz V., Kezic S., Kammeyer A., Ghannadan M., Posa-Markaryan K., Selden C., Tschachler E., Eckhart L. Increased sensitivity of histidinemic mice to UVB radiation suggests a crucial role of endogenous urocanic acid in photoprotection. J. Invest. Dermatol. 2011, 131, 188–194. [CrossRef]
123. Gibbs N.K., Norval M. Urocanic acid in the skin: A mixed blessing? J. Invest. Dermatol. 2011, 131, 14–17. [CrossRef] [PubMed]
124. Scharetter-Kochanek K., Brenneisen P., Wenk J., Herrmann G., Ma W., Kuhr L., Meewes C., Wlaschek M. Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. Exp. Gerontol. 2000, 35, 307–316. [CrossRef]

125. Davinelli S., Bertoglio J.C., Polimeni A., Scapagnini G. Cytoprotective Polyphenols Against Chronological Skin Aging and Cutaneous Photodamage. Curr. Pharm. Des. 2018, 24, 99–105. [CrossRef] [PubMed]
126. Pillai S., Oresajo C., Hayward J. Ultraviolet radiation and skin aging: Roles of reactive oxygen species, inflammation and protease activation, and strategies for prevention of inflammation-induced matrix degradation – a review. Int. J. Cosmet. Sci. 2005, 27, 17–34. [CrossRef] [PubMed]
127. Bickers D.R., Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. J. Invest. Dermatol. 2006, 126, 2565–2575. [CrossRef] [PubMed]
128. Chung J.H., Kang S., Varani, J., Lin J., Fisher G.J., Voorhees J.J. Decreased extracellular-signal-regulated kinase and increased stress-activated MAP kinase activities in aged human skin in vivo. J. Invest. Dermatol. 2000, 115, 177–182. [CrossRef] [PubMed]
129. Rittiй L., Fisher G.J. UV-light-induced signal cascades and skin aging. Ageing Res. Rev. 2002, 1, 705–720. [CrossRef]
130. Haustead D.J., Stevenson A., Saxena V., Marriage F., Firth M., Silla R., Martin L.; Adcroft K.F.; Rea S.; Day P.J. et al. Transcriptome analysis of human ageing in male skin shows mid-life period of variability and central role of NF-κB. Sci. Rep. 2016, 6, 26846. [CrossRef] [PubMed]
131. Singh B., Schoeb T.R., Bajpai P., Slominski A., Singh K.K. Reversing wrinkled skin and hair loss in mice by restoring mitochondrial function. Cell Death Dis. 2018, 9, 735. [CrossRef] [PubMed]
132. Sбrdy M. Role of matrix metalloproteinases in skin ageing. Connect. Tissue Res. 2009, 50, 132–138. [CrossRef]
133. Birkedal-Hansen H. Catabolism and turnover of collagens: Collagenases. Methods Enzymol. 1987, 144, 140–171. [PubMed]
134. Hall M.C, Young D.A., Waters J.G., Rowan A.D., Chantry A., Edwards D.R., Clark I.M. The comparative role of activator protein 1 and Smad factors in the regulation of Timp-1 and MMP-1 gene expression by transforming growth factor-beta 1. J. Biol. Chem. 2003, 278, 10304–10313. [CrossRef] [PubMed]
135. Parkinson L.G., Toro A., Zhao H., Brown K., Tebbutt S.J., Granville D.J. Granzyme B mediates both direct and indirect cleavage of extracellular matrix in skin after chronic low-dose ultraviolet light irradiation. Aging Cell. 2015, 14, 67–77. [CrossRef] [PubMed]
136. Schдfer M., Werner S. Nrf2-A regulator of keratinocyte redox signaling. Free Radic. Biol. Med. 2015, 88, 243–252. [CrossRef] [PubMed]
137. Ganceviciene R., Liakou A.I., Theodoridis A., Makrantonaki E., Zouboulis C.C. Skin anti-aging strategies. Dermatoendocrinology 2012, 4, 308–319. [CrossRef]
138. Kalra E.K. Nutraceutical-definition and introduction. AAPS PharmSci. 2003, 5, 25. [CrossRef] [PubMed]
139. Pйrez-Sбnchez A., Barrajyn-Catalбn E., Herranz-Lypez M., Micol V. Nutraceuticals for Skin Care: A Comprehensive Review of Human Clinical Studies. Nutrients 2018, 10, 403. [CrossRef]
140. Tundis R., Loizzo M.R., Bonesi M., Menichini F. Potential role of natural compounds against skin aging. Curr. Med. Chem. 2015, 22, 1515–1538. [CrossRef]
141. Mukherjee P.K., Maity N., Nema N.K., Sarkar B.K. Bioactive compounds from naturalresources against skin aging. Phytomedicine 2011, 19, 64–73. [CrossRef]
142. Działo M., Mierziak J., Korzun U., Preisner M., Szopa J., Kulma A. The Potential of Plant Phenolics in Prevention and Therapy of Skin Disorders. Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 160. [CrossRef]
143. Dunaway S., Odin R., Zhou L., Ji L., Zhang Y. Kadekaro A.L. Natural Antioxidants: Multiple Mechanisms to Protect Skin from Solar Radiation. Front. Pharmacol. 2018, 9, 392. [CrossRef] [PubMed]
144. Potapovich A.I., Lulli D., Fidanza P., Kostyuk V.A., De Luca C., Pastore S., Korkina L.G. Plant polyphenols dierentially modulate inflammatory responses of human keratinocytes by interfering with activation of transcription factors NFκB and AhR and EGFR-ERK pathway. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2011, 255, 138–149. [CrossRef] [PubMed]
145. Mantena S.K.; Katiyar S.K. Grape seed proanthocyanidins inhibit UV-radiation-induced oxidative stress and activation of MAPK and NF-kappaB signaling in human epidermal keratinocytes. Free Radic. Biol. Med. 2006, 40, 1603–1614. [CrossRef] [PubMed]
146. Huang Y., Li W., Su Z.Y., Kong A.N. The complexity of the Nrf2 pathway: Beyond the antioxidant response. J. Nutr. Biochem. 2015, 26, 1401–1413. [CrossRef] [PubMed]
147. Shindo Y., Witt E., Han D., Epstein W., Packer L. Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. J. Invest. Dermatol. 1994, 102, 122–124. [CrossRef] [PubMed]
148. Bissett D.L., Oblong J.E., Berge C.A. Niacinamide: A B vitamin that improves aging facial skin appearance. Dermatol. Surg. 2005, 31, 860–865. [CrossRef] [PubMed]
149. Rovito H.A., Oblong J.E. Nicotinamide preferentially protects glycolysis in dermal fibroblasts under oxidative stress conditions. Br. J. Dermatol. 2013, 169, 15–24. [CrossRef] [PubMed]

150. Park J., Halliday G.M., Surjana D., Damian D.L. Nicotinamide prevents ultraviolet radiation-induced cellular energy loss. Photochem. Photobiol. 2010, 86, 942–948. [Cross Ref]
151. Surjana D., Halliday G.M., Martin A.J., Moloney F.J., Damian D.L. Oral nicotinamide reduces actinic keratoses in phase II double-blinded randomized controlled trials. J. Invest. Dermatol. 2012, 132, 1497–1500. [Cross Ref] [Pub Med]
152. Damian D.L., Patterson C.R., Stapelberg M., Park J., Barnetson, R.S., Halliday, G.M. UV radiation-induced immunosuppression is greater in men and prevented by topical nicotinamide. J. Invest. Dermatol. 2008, 128, 447–454. [Cross Ref]
153. Damian D.L. Photoprotective eects of nicotinamide. Photochem. Photobiol. Sci. 2010, 9, 578–585. [Cross Ref]
154. Forbat E., Al-Niaimi F., Ali F.R. Use of nicotinamide in dermatology. Clin. Exp. Dermatol. 2017, 42, 137–144. [Cross Ref]
155. Li J., Bonkowski M.S., Moniot S., Zhang D., Hubbard B.P., Ling A.J., Rajman L.A., Qin B., Lou Z.,Gorbunova, V., et al. A conserved NAD(+) binding pocket that regulates protein-protein interactions during aging. Science 2017, 355, 1312–1317. [Cross Ref] [Pub Med]
156. Wu Y., Zheng X., Xu X.G., Li Y.H., Wang B., Gao X.H., Chen H.D., Yatskayer M., Oresajo C. Protective eects of a topical antioxidant complex containing vitamins C and Enand ferulic acid against ultraviolet irradiation-induced photodamage in Chinese women. J. Drugs Dermatol. 2013, 12, 464–468. [Pub Med]
157. Murray J.C., Burch J.A., Streilein R.D., Iannacchione M.A., Hall R.P., Pinnell S.R. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. J. Am. Acad. Dermatol. 2008, 59, 418–425. [Cross Ref] [Pub Med]
158. Lin F.H., Lin J.Y., Gupta R.D., Tournas J.A., Burch J.A., Selim M.A., Monteiro-Riviere N.A., Grichnik, J.M., Zielinski J., Pinnell S.R. Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins C and E and doubles its photoprotection of skin. J. Invest. Dermatol. 2005, 125, 826–832. [Cross Ref]
159. Gupta R., Dixon K.M., Deo S.S., Holliday C.J., Slater M., Halliday G.M., Reeve V.E., Mason R.S. Photoprotection by 1,25-dihydroxyvitamin D3 is associated with an increase in p53 and a decrease in nitric oxide products. J. Invest. Dermatol. 2007, 127, 707–715. [Cross Ref] [Pub Med]
160. Dixon K.M., Tongkao-On W., Sequeira V.B., Carter S.E., Song E.J., Rybchyn, M.S., Gordon-Thomson, C.; Mason, R.S. Vitamin D and death by sunshine. Int. J. Mol. Sci. 2013, 14, 1964–1977. [Cross Ref]
161. Song E.J., Gordon-Thomson C., Cole L., Stern H., Halliday G.M., Damian D.L., Reeve V.E., Mason R.S. 1α,25-Dihydroxyvitamin D3 reduces several types of UV-induced DNA damage and contributes to photoprotection. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2013, 136, 131–138. [Cross Ref]
162. Bikle D.D., Elalieh H., Welsh J., Oh D., Cleaver J., Teichert A. Protective role of vitamin D signaling in skin cancer formation. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2013, 136, 271–279. [Cross Ref]
163. Demetriou S.K., Ona-Vu K., Teichert A.E., Cleaver J.E., Bikle D.D., Oh D.H. Vitamin D receptor mediates DNA repair and is UV inducible in intact epidermis but not in cultured keratinocytes. J. Invest. Dermatol. 2012, 132, 2097–2100. [Cross Ref] [Pub Med]
164. Jiang Y.J., Teichert A.E., Fong F., Oda Y., Bikle D.D. 1α,25(OH)2-dihydroxyvitamin D3/VDR protects the skin from UVB-induced tumor formation by interacting with the β-catenin pathway. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2013, 136, 229–232. [Cross Ref] [Pub Med]
165. Gordon-Thomson C., Gupta R., Tongkao-on W., Ryan A., Halliday G.M., Mason R.S. 1α,25 dihydroxyvitamin D3 enhances cellular defences against UV-induced oxidative and other forms of DNA damage in skin. Photochem. Photobiol. Sci. 2012, 11, 1837–1847. [Cross Ref] [Pub Med]
166. Slominski A.T., Kim T.K., Shehabi H.Z., Semak I., Tang E.K., Nguyen M.N., Benson H.A., Korik E., Janjetovic, Z.; Chen, J.; et al. In vivo evidence for a novel pathway of vitamin D3 metabolism initiated by P450scc and modified by CYP27B1. FASEB J. 2012, 26, 3901–3915. [Cross Ref] [Pub Med]
167. Slominski A.T., Kim T.K., Shehabi H.Z., Tang E.K., Benson H.A., Semak I., Lin Z., Yates C.R., Wang J., Li W. et al. In vivo production of novel vitamin D2 hydroxy-derivatives by human placentas, epidermal keratinocytes, Caco-2 colon cells and the adrenal gland. Mol. Cell Endocrinol. 2014, 383, 181–192. [Cross Ref] [Pub Med]
168. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Semak I., Sweatman T., Janjetovic Z., Li W., Zjawiony J.K., Tuckey R.C. Sequential metabolism of 7-dehydrocholesterol to steroidal 5,7-dienes in adrenal glands and its biological implication in the skin. PLoS ONE 2009, 4, e4309. [Cross Ref] [Pub Med]
169. Slominski A.T., Kim T.K., Chen J., Nguyen M.N., Li W., Yates C.R., Sweatman T., Janjetovic Z., Tuckey R.C. Cytochrome P450scc-dependent metabolism of 7-dehydrocholesterol in placenta and epidermal keratinocytes. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2012, 44, 2003–2018. [Cross Ref] [Pub Med]
170. Chen J., Wang J., Kim T.K., Tieu E.W., Tang E.K., Lin Z., Kovacic D., Miller D.D., Postlethwaite A., Tuckey R.C. et al. Novel vitamin D analogs as potential therapeutics: Metabolism, toxicity profiling, and antiproliferative activity. Anticancer Res. 2014, 34, 2153–2163. [Pub Med]

171. Slominski A.T., Janjetovic Z., Kim T.K., Wasilewski P., Rosas S., Hanna S., Sayre R.M., Dowdy J.C., Li W., Tuckey R.C. Novel non-calcemic secosteroids that are produced by human epidermal keratinocytes protect against solar radiation. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2015, 148, 52–63. [Cross Ref] [Pub Med]
172. Oda K., Arakawa H., Tanaka T., Matsuda K., Tanikawa C., Mori T., Nishimori H., Tamai K., Tokino T., Nakamura Y. et al. p53AIP1, a potential mediator of p53-dependent apoptosis, and its regulation by Ser-46-phosphorylated p53. Cell 2000, 102, 849–862. [Cross Ref]
173. Tuckey R.C., Cheng C.Y.S., Slominski A.T. The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2019, 186, 4–21. [Cross Ref] [Pub Med]
174. Kim T.K., Lin Z., Li W., Reiter R.J., Slominski A.T. N1-Acetyl-5-Methoxykynuramine (AMK) is produced in the human epidermis and shows antiproliferative eects. Endocrinology 2015, 156, 1630–1636. [Cross Ref] [Pub Med]
175. Kim T.K., Lin Z., Tidwell W.J., Li W., Slominski A.T. Melatonin and its metabolites accumulate in the human epidermis in vivo and inhibit proliferation and tyrosinase activity in epidermal melanocytes in vitro. Mol. Cell Endocrinol. 2015, 404, 1–8. [CrossRef] [PubMed]
176. Jockers R., Delagrange P., Dubocovich M.L., Markus R.P., Renault N., Tosini, G.; Cecon, E.; Zlotos, D.P. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. Br. J. Pharmacol. 2016, 173, 2702–2725. [Cross Ref] [Pub Med]
177. Slominski R.M., Reiter R.J., Schlabritz-Loutsevitch N., Ostrom R.S., Slominski A.T. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions. Mol. Cell Endocrinol. 2012, 351, 152–166. [Cross Ref] [Pub Med]
178. Slominski A., Pisarchik A., Zbytek B., Tobin D.J., Kauser S., Wortsman J. Functional activity of serotoninergic and melatoninergic systems expressed in the skin. J. Cell Physiol. 2003, 196, 144–153. [Cross Ref] [Pub Med]
179. Slominski A.T., Hardeland R., Zmijewski M.A., Slominski R.M., Reiter R.J., Paus R. Melatonin: A cutaneous perspective on its production, metabolism, and functions. J. Invest. Dermatol. 2018, 138, 490–499. [Cross Ref] [Pub Med]
180. Majidinia, M., Reiter, R.J., Shakouri, S.K., Yousefi, B. The role of melatonin, a multitasking molecule, in retarding the processes of ageing. Ageing Res. Rev. 2018, 47, 198–213. [Cross Ref] [Pub Med]
181. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X., Sainz R.M., Alatorre-Jimenez M., Qin, L. Melatonin as an antioxidant: Under promises but over delivers. J. Pineal Res. 2016, 61, 253–278. [Cross Ref]
182. Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. Melatonin: A Versatile Protector against Oxidative DNA Damage. Molecules 2018, 23, 530. [Cross Ref]
183. Rodriguez C., Mayo J.C., Sainz R.M., Antolнn I., Herrera F., Martнn V., Reiter, R.J. Regulation of antioxidant enzymes: A significant role for melatonin. J. Pineal Res. 2004, 36, 1–9. [Cross Ref] [Pub Med]
184. Fischer T.W., Scholz G., Knцll B., Hipler U.C., Elsner P. Melatonin suppresses reactive oxygen species in UV-irradiated leukocytes more than vitamin C and trolox. Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. 2002, 15, 367–373. [Cross Ref] [Pub Med]
185. Janjetovic Z., Nahmias Z.P., Hanna S., Jarrett S.G., Kim T.K., Reiter R.J., Slominski, A.T. Melatonin and its metabolites ameliorate ultraviolet B-induced damage in human epidermal keratinocytes. J. Pineal Res. 2014, 57, 90–102. [Cross Ref] [Pub Med]
186. Janjetovic Z., Jarrett S.G., Lee E.F., Duprey C., Reiter R.J., Slominski A.T. Melatonin and its metabolites protect human melanocytes against UVB-induced damage: Involvement of NRF2-mediated pathways. Sci. Rep. 2017, 7, 1274. [Cross Ref] [Pub Med]
187. Rezzani R., Rodella L.F., Favero G., Damiani G., Paganelli C., Reiter R.J. Attenuation of ultraviolet A-induced alterations in NIH3T3 dermal fibroblasts by melatonin. Br. J. Dermatol. 2014, 170, 382–391. [Cross Ref] [Pub Med]
188. Lee K.S., Lee W.S., Suh S.I., Kim S.P., Lee S.R., Ryoo Y.W., Kim B.C. Melatonin reduces ultraviolet-B induced cell damages and polyamine levels in human skin fibroblastsin culture. Exp. Mol. Med. 2003, 35, 263–268. [Cross Ref] [Pub Med]
189. Manchester L.C., Coto-Montes A., Boga J.A., Andersen L.P., Zhou Z., Galano A., Vriend, J., Tan, D.X.; Reiter R.J. Melatonin: An ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. J. Pineal. Res. 2015, 59, 403–419. [Cross Ref] [Pub Med]
190. Mayo J.C., Sainz R.M., Antoli I., Herrera F., Martin V., Rodriguez C. Melatonin regulation of antioxidant enzyme gene expression. Cell Mol. Life Sci. 2002, 59, 1706–1713. [Cross Ref]
191. Sliwinski T., Rozej W., Morawiec-Bajda A., Morawiec Z., Reiter R., Blasiak J. Protective action of melatonin against oxidative DNA damage: Chemical inactivation versus base-excision repair. Mutat. Res. 2007, 634, 220–227. [Cross Ref]
192. Skobowiat C., Broˇzyna A.A., Janjetovic Z., Jeayeng S., Oak A.S.W., Kim T.K., Panich U., Reiter R.J., Slominski A.T. Melatonin and its derivatives counteract the ultraviolet B radiation-induced damage in human and porcine skin ex vivo. J. Pineal Res. 2018, 65, 12501. [Cros sRef]
193. Santoro R., Marani M., Blandino G., Muti P., Strano S. Melatonin triggers p53Ser phospho-rylation and prevents DNA damage accumulation. Oncogene 2012, 31, 2931–2942. [Cross Ref] [Pub Med]

194. Fischer T.W., Zmijewski M.A., Wortsman J., Slominski A. Melatonin maintains mitochondrial membrane potential and attenuates activation of initiator (casp-9) and eector caspases (casp-3/casp-7) and PARP in UVR-exposed HaCaT keratinocytes. J. Pineal Res. 2008, 44, 397–407. [Cross Ref] [Pub Med]
195. Kleszczyŕnski K., Bilska B., Stegemann A., Flis D.J., Ziolkowski W., Pyza E., Luger T.A., Reiter R.J.; Bцhm M., Slominski A.T. Melatonin and Its Metabolites Ameliorate UVR-Induced Mitochondrial Oxidative Stress in Human MNT-1 Melanoma Cells. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 3786. [Cross Ref] [Pub Med]
196. Milani M., Sparavigna A. Antiaging ecacy of melatonin-based day and night creams: A randomized, split-face, assessor-blinded proof-of-concept trial. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2018, 11, 51–57. [Cross Ref] [Pub Med]
197. Sagan D., Stepniak J., Gesing A., Lewinski A., Karbownik-Lewinska, M. Melatonin reverses the enhanced oxidative damage to membrane lipids and improves skin biophysical characteristics in former-smokers-A study in postmenopausal women. Ann. Agric. Environ. Med. 2017, 24, 659–666. [Cross Ref] [Pub Med]
198. Manna P.R., Slominski A.T., King S.R., Stetson C.L., Stocco D.M. Synergistic activation of steroidogenic acute regulatory protein expression and steroid biosynthesis by retinoids: Involvement of cAMP/PKA signaling. Endocrinology 2014, 155, 576–591. [Cross Ref] [Pub Med]
199. Bocheva G., Slominski R., Slominski A. Neuroendocrine Aspects of Skin Aging. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20(11), 2798; https://doi.org/10.3390/ijms20112798

УДК: 616.5-004.1-092-039

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ И КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Э.В. КОЛДАРОВА, Ш.З. МАВЛЯНОВА, А.У. БУРХОНОВ

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

ЧЕКЛАНГАН СКЛЕРОДЕРМИЯ ПАТОГЕНЕЗИ ВА КЛИНИК КЕЧИШИ ТЎҒРИСИДА ЗАМОНАВИЙ ТУШУНЧАЛАР

Э.В. Колдарова, Ш.З. Мавлянова, А.У. Бурхонов

Мақолада чекланган склеродермия патогенези ва клиника кўринишлари ҳақидаги замонавий маълумотлар келтирилган. Чекланган склеродермиянинг айрим шаклларининг тарқалиши ва унинг даволаш усулларининг касаллик шакли ва фаолиятига қараб таҳлил қилиниши қайд этилган.

Калит сўзлар: чекланган склеродермия, патогенез, аутоиммун касалликлар, иммунитет тизими.

SUMMARY

MODERN UNDERSTANDING OF THE PATHOGENESIS AND CLINICAL COURSE OF LOCALIZED SCLERODERMA»

E.V. Koldarova, Sh.Z. Mavlyanova, A.U. Burkhonov

The article reviews the current understanding of the pathogenesis and clinical manifestations of localized scleroderma. The data on the prevalence of certain forms of localized scleroderma are presented. The main approaches to therapy are analyzed depending on the form and activity of the disease.

Keywords: localized scleroderma, pathogenesis, autoimmune diseases, immune system.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ И КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Э.В. Колдарова, Ш.З. Мавлянова, А.У. Бурхонов

В статье проведен обзор о современном представлении патогенеза и клиническом течении ограниченной склеродермии. Представлены данные преобладании тех или иных форм ограниченной склеродермии. Проанализированы основные подходы к терапии в зависимости от формы и активности заболевания.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия, патогенез, аутоиммунные заболевания, иммунная система.

Термин «склеродермия» – с эллинского, «σκληρός» – твердый и «δέρμα» -кожа, используется для описания уплотнения кожи, связанного с иммуноопосредованным фиброзом, который является признаком заболевания. М.А. Чистяков в 1886 г. выделил разновидности склеродермии – диффузную, ограниченную и смешанную. Позже в 1042 г. P. Klemperer, A. Pollack и G. Baehr сформулировали концепцию коллагеновых болезней. В 1945 г. Robert H. Goetz подробно описал понятие склеродермии как системного заболевания и затем ввел термин «прогрессивный системный склероз», чтобы подчеркнуть системную и часто прогрессирующую природу болезни. На сегодняшний день существует 2 формы склеродермии: системная форма, связанная с поражением внутренних органов, известная как «системный склероз» (СС), и ограниченная кожей, известная как «ограниченная склеродермия» (ОС) или «морфея». ОС является преобладающей формой склеродермии у детей (известной как «ювенильная локализованная склеродермия», jLS) с оценочной частотой 0,34–2,7 случая на 100 000 в год, соотношение девочки/мальчики равно 3:1. Пик ее приходится на период наиболее трудоспособного возраста (30–40 лет), в 75 % случаев болеют женщины [8].

Ограниченная склеродермия (ОС) – аутоиммунное, многофакторного генеза заболевание соединительной ткани с преобладанием фиброзносклеротических и сосудистых нарушений, развивающихся преимущественно в коже и подкожной клетчатке, без вовлечения в патологический процесс внутренних органов [4, 6, 16]. Однако, внекожные проявления в последние годы не редкость при ОС [62].

ОС относится к числу дерматозов, в этиологии и патогенезе которых до настоящего времени остается много сложных и нерешенных вопросов. На сегодняшний день этиология ОС до конца не изучена, несмотря на многочисленные исследования, в которых отражены такие аспекты, как полигенный характер наследования и мультифакто-риальность в реализации процесса (различные экзо- и эндогенные пусковые факторы: инфекционные, эндокринные, физические и химические) [7]. Хотя ОС и СС являются состояниями с различным клиническим проявлением, они имеют общий патологический и патогенетический механизм, приводящий к повреждению сосудов, аутоиммунной / иммунной активации и чрезмерному отложению коллагена [27]. В ряде случаев склеродермия рассматривается как паранеопластический процесс, развивающийся при таких опухолевых заболеваниях, как немелкоклеточный рак легкого, меланома, базальноклеточный рак кожи, различные формы лейкозов, рак молочной железы, рак шейки матки, гепатокарциномы, рак желудка, яичников, почек и предстательной железы. На сегодняшний день такая ассоциация подтверждена в многочисленных исследованиях [21, 37, 49, 59]. Развитие ОС на фоне онкологической патологии чаще наблюдается у пациентов старшего возраста, что, по-видимому, связано с истощением иммунной системы, изменениями в биологических структурах и возрастающим риском развития как аутоиммунных, так и онкологических заболеваний [33]. Одним из этиологических факторов развития ОС у больных с опухолевыми новообразованиями может быть противораковая терапия, приводящая к синтезу антител, которые реагируют с компонентами соединительной ткани, вызывая характерные для склеродермии нарушения. Доказано, что некоторые неоплазии, стимулирующие выработку серотонина, также вызывают развитие склеродермических изменений в коже [59].

В настоящее время в патогенезе ОС доминируют три концепции.

Сторонники аутоиммунной теории ставят во главу угла иммунные нарушения. Клинические исследования последних лет позволили с достаточной степенью достоверности установить аутоиммунный механизм развития склеродермии, в основе которого лежат иммуноопосредованные воспалительные реакции на различные антигены, в результате чего активированные Т-лимфоциты вырабатывают лимфокины, стимулирующие фибробласты [1]. По мнению ряда авторов, именно повышенный уровень коллагеновых белков является источником антигенной стимуляции, которая при генетической предрасположенности вызывает аутоиммунные реакции. Возникающий порочный круг взаимовлияния лимфоидных и коллагенсинтезирующих клеток ведет к прогрессированию фиброзного процесса [6]. Для ОС характерны нарушения иммунологической реактивности как в клеточном звене иммунитета, так и в гуморальном.

Васкулярная теория особое патогенетическое значение при склеродермии отводит сосудистым нарушениям с преимущественным поражением стенок мелких артерий, артериол, капилляров и характерным воспалением сосудистой стенки, обусловленным пролиферацией и деструкцией эндотелия, гиперплазией интимы, склерозом [30]. Уменьшение активности гиалуронидазы в эндотелии сосудов приводит к набуханию мукополисахаридов, фибриноидной дегенерации и гомогенизации соединительнотканных компонентов с гиперемией и воспалительным отеком с последующей атрофией. Активация эндотелиальных клеток с повышенным продуцированием эндотелина-1 (et-1) и сниженным высвобождением простациклина, вызывающим сужение сосудов, может быть одним из спусковых крючков болезни. В результате утолщения сосудистой стенки и сужения просвета микрососудов происходят агрегация и стаз форменных элементов крови, что ведет к деформации и редукции сосудистой

сети. Повреждение микроциркуляторного русла провоцирует гипоксию, изменение метаболизма тканей, активацию процессов липопероксидации. Образующиеся при этом аутоантигены потенцируют аутоиммунное воспаление, которое в свою очередь стимулирует пролиферативную и синтетическую активность фибробластов, замыкая порочный круг патологических реакций и прогрессирование заболевания.

Метаболическая теория базируется в основном на нарушении оксипролинового обмена, ускорении биосинтеза и созревания коллагена в коже. Нарушения метаболизма соединительной ткани проявляются гиперпродукцией коллагена (I, III, IV, и VII типов) и других составляющих экстрацеллюлярного матрикса фибробластами, которые откладываются в коже и подлежащих тканях. На активацию фибробластов влияют цитокины и различные факторы роста (трансформирующий фактор роста-β, фактор роста фибробластов, инсулиноподобные факторы, факторы роста соединительной ткани), ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 [60]. Действие этих медиаторов приводит к формированию специфического фиброгенного фенотипа фибробластов, синтезирующих повышенное количество коллагена [61].

Рассмотрим более детально некоторые патогенетические аспекты.

Генетика

Что касается пациентов с ОС 10–30 % пациентов сообщили о наличии в семейном анамнезе аутоиммунных заболеваний, таких как волчанка и артрит [48, 63]. У детей наиболее часто выявляемыми заболеваниями являются витилиго, очаговая алопеция и ювенильный ревматоидный артрит [24]. Также могут встречаться псориаз, СКВ, болезнь Шегрена [52]. Несколько исследований изучали ассоциации HLA при ОС. Неоспоримым фактом можно считать преобладание у больных склеродермией антигенов гистосовместимости по системе HLA классов DR1, DR3 и DR5, что характерно и для других ревматических заболеваний. Самым большим на сегодняшний день было проведено с участием участников из когорты «Morphea in Adults and Children», которая включает около 1/3 ОС с дебютом в детстве. Наиболее сильные генетические ассоциации с ОС были обнаружены с аллелем HLA класса II DRB1 * 04: 04 и аллелем класса I HLA – B * 37. [35]. Примечательно, что имелся только один общий аллель с СС взрослых, DRB * 04: 04, подразумевая, что ОС и СС иммуногенетически различны. DRB1 * 04: 04 также сильно связан с риском ревматоидного артрита (РА). Интересно, что популяционные исследования аутоиммунного профиля РА выявили повышенный риск ОС у пациентов с РА. И наоборот, исследования показали, что у пациентов с ОС может быть повышенный риск РА. В совокупности это означает, что может быть общая генетическая предрасположенность к ОС и РА, а также к другим аутоиммунным заболеваниям [32, 42]. Сильная ассоциация ОС со специфическими аллелями HLA класса I подтверждает роль иммунных ответов, связанных с CD8 или естественными клетками-киллерами, в патогенезе ОС и подразумевает потерю толерантности к неизвестному аутоантигену [35]

Этиология развития

Несколько исследований подтвердили, что ОС следует паттерну распределения линий Блашко, отличным от дерматомов, что является нормальным эмбриональным паттерном [36, 58]. Считается, что некоторые дерматологические заболевания, которые распространяются вдоль линий, являются свидетельством геномного мозаицизма, вызванного соматической мутацией во время эмбриогенеза, которая дает начало человеку с двумя генетически различными популяциями клеток [45]. Полное секвенирование экзома было использовано, чтобы доказать, что пораженная ткань от других состояний, следующих за линиями Блашко, включая некоторые типы эпидермальных невусов, содержит соматические мутации, отсутствующие в ткани зародышевой линии того же пациента [43]. Хотя эти данные предполагают, что ОС является формой кожного мозаицизма, эта теория еще не подтверждена на молекулярном уровне.

Иммунная этиология

Такехара и его коллеги были одними из первых, кто распознал и опубликовал сводку иммунологических результатов, подтверждающих ОС как аутоиммунное заболевание, с серологическими подтверждающими доказательствами, такими как наличие аутоантител, повышенных циркулирующих цитокинов, их растворимых рецепторов и растворимые молекулы клеточной адгезии [51]. Кроме того, гистопатологеское исследование поражений ОС показывает близкое сближение инфильтратов иммунных клеток со склерозом в воспалительных поражениях, что дополнительно поддерживает взаимодействие между иммунной дисрегуляцией и повышенными компонентами внеклеточного матрикса, включая коллаген I типа при ОС. Клиническая реакция кожи, опорно-двигательного аппарата и неврологических проявлений ОС на иммунодепрессанты, такие как кортикостероиды и метотрексат, дополнительно подтверждает аутоиммунную гипотезу [53, 57]. Гистопатологические данные помогают подтвердить диагноз, связь степени воспаления и склероза со стадией развития поражения и коррелируют с клиническим состоянием морфеи. В новых очагах биопсия воспалительной границы выявляет периваскулярный инфильтрат, состоящий преимущественно из лимфоцитов и плазматических клеток, с некоторыми эозинофилами и

макрофагами. Что касается типов воспалительных клеток, лимфоциты преобладали, а плазматические клетки занимали второе место по распространенности, эозинофилы присутствовали в 21 % образцов. Более старые склеротические поражения демонстрируют пучки коллагена, простирающиеся в ретикулярную дерму, включая эккринные железы и кровеносные сосуды. Микроанатомическое расположение воспаления точно отражает картину склероза, присутствующую в отдельном образце. Другими словами, склероз возникает в областях, которые обогащены инфильтратом воспалительных клеток. Это подразумевает связь между воспалением и активацией фибробластов в окружающей дерме и подкожной клетчатке. Взятые вместе, эти результаты подтверждают использование микроанатомической локализации воспаления и склероза для оценки риска боли и функциональных ограничений при ОС, а также дальнейшую связь иммунной дисрегуляции как фактора склероза [57].

Аутоантитела и клинические ассоциации при ОС. Аутоантитела (аутоАТ) обычно наблюдаются у людей с ОС, что отражает активацию иммунной системы и аутореактивность к аутоантигенам. Хотя аутоАТ не так специфичны в отношении проявления органа или подтипа склеродермии, как при СС, они могут быть полезны для установления связи с тяжестью заболевания и / или глубиной ОС. Когда более классические СС-ассоциированные аутоАТ, такие как антицентромера и антитопоизомераза, они встречаются у 3–18 % пациентов с ОС [24, 44, 62]. Большая часть педиатрических пациентов с ОС имеют положительные антиядерные антитела (ANA): от 30 до 70 % при тестировании методом непрямой иммунофлуоресценции [24, 42, 44, 48, 51, 63]. Частота и клиническая применимость аутоантител при ОС была предметом многочисленных исследований с разными результатами. Присутствие ANA в нескольких исследованиях соответствовало более глубокому поражению заболевания (за пределами подкожного слоя), ассоциируясь с такими особенностями, как контрактуры суставов, атрофия мышц. Недавнее когортное исследование подтверждает, что положительный результат ANA при диагнозе ОС позволяет прогнозировать вероятность рецидива; следовательно, ANA, вероятно, каким-то образом способствует аутоиммунитету или отражает более аутореактивное состояние [40]. Сообщалось о других аутоАТ, которые могут отражать положительный ANA при ОС, чаще всего это антигистоновые антитела (AHA) и антитела против одноцепочечной ДНК (ssDNA Ab). Среди протестированных 10–50 % пациентов с ОС имели положительные результаты на ssDNA и/или AHA [26]. причем оба показателя коррелировали с характеристиками тяжести, такими как поражение глубоких мышц, контрактуры суставов и увеличение количества поражений [51] и может отслеживать статус активности заболевания в подгруппе пациентов [17]. При оценке ревматоидный фактор присутствовал у 16–29 % пациентов и был связан с артритом [63]. Было обнаружено, что другие маркеры иммунной активации, такие как IgG, IgA и IgM, повышены у пациентов с линейной склеродермией, глубокой и пансклеротической морфеей.

Цитокины при ОС. У пациентов с ОС выявлен дисбаланс клеточного и гуморального механизмов иммунной регуляции. По данным Волнухина В.А. и соавт., в пораженной коже пациентов с ОС в отличие от здоровых добровольцев обнаружено повышенное содержание основных субпопуляций Т-клеток: CD4+ в периваскулярных инфильтратах кожи и CD8+ в периваскулярных инфильтратах и в эпидермисе пораженной кожи, а также повышенное содержание клеток, экспрессирующих активированные маркеры CD25 и HLA–DR [3]. Филатова М.А. и соавт. выявили повышение CD4+ Т-хелперов и снижение цитотоксических Т-лимфоцитов CD3+ и CD8+, при этом Ig M, A были повышены, а Ig G значительно снижен [15]. Лимфоциты, макрофаги и эндотелиальные клетки высвобождают цитокины, активирующие фибробласты. Основную роль в патогенезе ОС отводят Т-хелперам, которые включают три популяции, Th1, Th2, Th17, каждая из которых секретирует свои цитокины. Так, известно, что Th1 клетки производят IL-2, TNF-α, и стимулируются IL-12, Th2 клетки – IL-4, 5, 6, 10, 13, и активируются IL-4. Th17 клетки – IL 17 A / F, IL-21, IL-22, трансформирующий фактор роста β1 (TGF-β1) и размножаются IL-23, IL-6 и IL-1. По данным разных авторов, у пациентов с ОС выявляют повышение уровня профиброзных цитокинов, таких как IL-2, 4, 6, 13, 17, TNF-α и TGF-β1 [2, 19, 39]. Их воздействие ведет к формированию фиброгенного фенотипа фибробластов и повышенному синтезу коллагена. Хотя при ОС наблюдалось повышение цитокинов, связанных со всеми тремя линиями Th, характер экспрессии согласуется с преобладанием Th1. В периферической крови повышение уровня Th1-связанных цитокинов, хемокинов и их рецепторов включает: IL-2, IL-12, TNFα, TGFβ, MCP-1, белки, родственные IFNγ, CXCL9 (монокин, индуцированный гамма-интерфероном [MIG]), CXCL10 (индуцированный гамма-интерфероном белок 10 [IP-10]) и CXCL11 (интерферон-индуцируемый альфа-хемоаттрактант Т-клеток [I-TAC]) и хемокиновый рецептор IFNγ (CXCR3). Th2-родственные цитокины IL-4, IL-6, IL-13 и родственные T1h7 цитокины, IL-17A и IL-23 [22,25, 46, 54], также значительно повышен в периферической крови пациентов с ОС по сравнению с контрольной группой.

Существует также повышающая регуляция молекул адгезии, таких как молекула межклеточной адгезии1 и молекула адгезии сосудистых клеток, в ответ на цитокины, такие как IFN-γ, IL-1

и TNF. IL-4, продуцируемый лимфоцитами CD4 + Th2, усиливает выработку трансформирующего фактора роста-бета (TGF-β). Фиброз вызывается чрезмерной активностью TGF-β и IL-4 [19 ,62]. В частности, TGF-β индуцирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты, накопление которых способствует прогрессированию фиброза, поскольку они увеличивают жесткость внеклеточного матрикса, вырабатывая молекулы матрикса и профибротические цитокины, и они устойчивы к апоптозу. TGF-β1 избирательно стимулирует фактор роста соединительной ткани (CTGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и металлопротеиназу-3, повышая митогенную активность фибробластов, стимулирует синтез коллагена I, III, VI, VII, X типов, фибронектина и протеогликанов. Одновременно TGF-β1 уменьшает выработку матриксных металлопротеиназ (MMP), ответственных за деградацию коллагена. У пациентов с ОС обнаружены аутоантитела к MMP, которые могут быть склерозоспецифичными [19, 28]. Профиброзным действием обладают также и инсулиноподобный фактор роста (IGF) и фактор роста фибробластов (FGF).

Уровни в периферической крови хемокинов CXCL9 и CXCL10, связанных с IFNγ, также коррелировали с показателями активности заболевания, такими как клинические баллы, модифицированный индекс тяжести локализованной склеродермии (mLoSSI) и Врачебная Глобальная оценка активности заболевания (PGA) [46, 54], подчеркивая их потенциал в качестве серологических биомаркеров активности заболевания.

Предположение: различия в функции иммунной системы у детей и взрослых Большая распространенность внекожных проявлений и аутоиммунитета у детей, чем у взрослых, предполагает возможность некоторых возрастных различий в механизмах заболевания, которые потенциально могут отражать различия в функции иммунной системы между детьми и взрослыми. Иммунная система при рождении относительно незрелая, и многие изменения происходят в течение первого года жизни. Зависимость новорожденных от антител из материнского кровообращения и иммунных клеток претерпевает фенотипические изменения в течение первых нескольких месяцев жизни, включая устойчивый выброс Т-клеток из тимуса, который снижается в течение первых нескольких лет [47, 50]. Однако есть и изменения от раннего детства к взрослой жизни. Например, в периферической крови количество CD4 и CD8 Т-клеток увеличивается от детства до взрослого возраста, в то время как количество – клеток падает [56]. В то же время количество регуляторных Т-клеток, моноцитов и NK-клеток [31, 50] выше в младенчестве или раннем детстве, чем во взрослом возрасте. В настоящее время неясно, отражают ли эти различия в клеточной популяции различное поколение, транспорт или выживаемость. Т- и В-клетки постоянно перемещаются между кровью и вторичными лимфоидными органами, такими как селезенка и лимфатические узлы, и повышенная доля В-клеток в кровообращении в молодом возрасте может отражать относительное снижение проникновения В-клеток в лимфатические узлы, и потенциально меньшее воздействие окружающей среды, которая поддерживает создание устойчивой, но также хорошо регулируемой реакции.

Помимо различий в количестве клеток, иммунные клетки также различаются по функциям у детей и взрослых. Как правило, в раннем возрасте преобладает более регулируемое состояние. что способствует заживлению и восстановлению. Что касается врожденного иммунитета, фенотип NK-клеток больше соответствует выработке цитокинов, а не цитотоксической функции в раннем постнатальном периоде жизни, с более зрелым фенотипом в течение первых лет жизни. Ответы на стимуляцию толлинговых рецепторов (TLR) в западных странах снижаются в первые месяцы или годы. В то же время выработка IL-10, регуляторного цитокина, снижается в младенчестве до уровней ниже взрослых, а затем снова увеличивается до тех пор, пока не будут достигнуты уровни у взрослых [31].

Функциональные последствия этих изменений для различных проявлений склеродермии в детстве и в зрелом возрасте неясны, но эти различия указывают на то, что иммунопатогенез в разные периоды жизни может быть различным. Детство – это также время развития иммунного репертуара лимфоцитов, когда наивные лимфоциты будут подвергаться воздействию антигена, а лимфоциты, испытавшие антиген, будут составлять большую часть лимфоцитов организма. Считается, что воздействие различных микробов, пищи и окружающей среды через кишечник, кожу и дыхательные пути в младенчестве и детстве способствует формированию и увеличению компартмента Т-клеток памяти и защитных антител. В то время как иммунный репертуар модулируется интеркуррентными инфекциями, даже при отсутствии явных инфекций эти воздействия помогают генерировать клетки памяти и антитела, которые потенциально могут достаточно перекрестно реагировать с потенциальными патогенами для защиты ребенка в дальнейшем [50]. Помимо воздействия антигена, разнообразие иммунного репертуара человека также определяется случайными событиями. В течение этого периода высокого расширения иммунного репертуара могут случайно образоваться Т- и В-клетки, которые перекрестно реагируют на собственные и патогенные.

Учитывая эти различия в иммунной функции у детей и взрослых, интересно учитывать, что биомаркеры заболевания, наблюдаемые в педи-

атрической ОС по сравнению со здоровым педиатрическим контролем – снижение регуляторных Т-клеток, увеличение количества клеток Th1, Th2 и Th17 и увеличение количества врожденных клеток. Активация – напоминают закономерность, наблюдаемая в здоровой иммунной системе взрослого человека. Torok и соавтор. [55] предполагают, что, хотя аутореактивность может способствовать патогенезу, распределение и активность клеток в педиатрической ОС могут фактически сигнализировать об ускоренном развитии иммунной системы. Это будет дополнять, но отличаться от «старения» иммунной системы и образования стареющих провоспалительных клеток [94], но ускорения нормального перехода к более терпимой иммунной системе, что, возможно, в дополнение к увеличению воздействия антигена в детстве, способствует развитию патологии у детей.

Учитывая некоторые уникальные черты детского организма, следует выделить отличительные особенности ограниченной склеродермии в этом возрасте.

1. У детей значительно чаще развиваются линейные формы поражения, что в условиях периода роста и увеличения в объеме многих органов и систем (в том числе костно-мышечной) может приводить к серьезным деформациям и косметическим дефектам лица и конечностей.

2. Если у взрослых наиболее частыми провоцирующими факторами являются эндокринопатии, то у детей на 1-е место выходят респираторные и детские инфекции, а также травмы.

3. Случаи возникновения ОС у детей первых 3 лет жизни очень редки. Наиболее опасным в плане начала заболевания следует считать дошкольный и ранний школьный возраст.

4. У детей отмечается быстрое прогрессирование заболевания с возникновением новых очагов или быстрым увеличением имеющихся в течение нескольких месяцев.

5. В подавляющем большинстве случаев пациенты обращаются за медицинской помощью при наличии в очагах признаков стадии уплотнения, а нередко – уже и атрофии. Это можно объяснить отсутствием беспокоящих пациента субъективных ощущений на протяжении всего времени существования заболевания или большей его части. Кроме того, детскому возрасту свойственна высокая бытовая травматизация незначительного характера, что формирует у родителей определенный стереотип восприятия возникающих на коже синевато-розовых очагов («синяки») [14].

Как правило, склеродермия характеризуется длительным хроническим прогредиентным течением с периодами ремиссий и обострений. В своем развитии ОС проходит три стадии.

1. Стадия отека клинически характеризуется появление появлением на коже одного или нескольких пятен различной величины, овальной или неправильной формы розоватого цвета с различными оттенками (лиловый, сиреневый).

2. Стадия склероза характеризуется развитием склеротических изменений, вследствие чего образуется гладкая плотная, блестящая, цвета слоновой кости бляшка, где кожа плохо собирается в складку, отсутствует потоотделение, рост волос, нарушена функция сальных желез

3. Стадия атрофии – очаг рассасывается, оставляя пигментированное западение кожи, легко собирающееся в складку, кожа принимает вид папиросной бумаги, западает, развиваются телеангиэктазии, гипо- или гиперпигментация [9].

Наиболее клинически применимой и широко используемой является классификация клиники Мэйо (в упрощенной форме) из-за ее объективности и полноты охвата клинических проявлений. Согласно этой классификации, выделяют 5 основных форм локализованной склеродермии [28, 29].

- Бляшечная;
- Буллезная;
- Глубокая;
- Генерализованная (многоочаговая);
- Линейная (в том числе с поражением головы и лица по типу «удара саблей».

Падуанская консенсусная классификация, опубликованная в 2004 году Европейским обществом детской ревматологии, описывает 5 типов заболеваний, основанных на клинических и гистопатологических аспектах [41].

- Ограниченная морфея (с поверхностными и глубокими вариантами);
- Линейная склеродермия (с вариантом туловища / конечности и вариантом головы);
- Генерализованная морфея: тяжелый тип, характеризующийся наличием 4 или более уплотненных поражений, охватывающих более 2 частей тела из 7 анатомических участков (голова-шея, каждая конечность, передняя часть туловища и задняя часть туловища;
- Пансклеротическая морфея: тип тяжелой и прогрессирующей генерализованной морфеи;
- Смешанная морфея: наличие двух или более типов заболеваний.

Как подтипы ОС теперь рассматриваются раньше самостоятельные заболевания – бляшечная склеродермия (БС), идиопатическая атрофодермия (АД) Пазини-Пьерини и склероатрофический лихен (СЛ) [12, 23, 34, 38].

Также широко применяется классификация С.И. Довжанского (1979), включающая следующие клинические формы [11]:

1. Бляшечная (дискоидная):
- индуративно-атрофическая;
- поверхностная «сиреневая» Гужеро;
- узловатая (глубокая);

- буллезная;
- генерализованная.

2. Линейная:
- по типу «удара саблей»;
- лентообразная (полосовидная);
- зостериформная;
- кольцевидная.

3. Болезнь белых пятен (склероатрофический лихен Цумбуша).

4. Идиопатическая атрофодермия Пассини – Пьерини.

5. Прогрессирующая гемиатрофия лица (синдром Парри – Ромберга).

Бляшечная склеродермия – это самый распространенный вариант ОС, характеризующийся появлением пятен или бляшек округлой формы, может быть поверхностной или глубокой. У взрослых пациентов часто бляшки возникают в местах давления на бедрах, вокруг талии, у женщин по линии бюстгальтера [28].

При *склероатрофическом лихене Цумбуша* высыпания представлены перламутрово-белыми полигональными папулами и бляшками с блестящей поверхностью, иногда с ливидным оттенком, кожа атрофирована, имеет вид папиросной бумаги. В аногенитальной области склеротический лихен является преканкрозом, вызывая зуд, дизурию, болезненную дефекацию. Результатом заболевания у женщин могут быть синехии больших половых губ и клитора, стеноз отверстия влагалища, у мужчин – фимоз головки полового члена [11, 13].

Линейная склеродермия считается самым распространенным вариантом у детей с формированием линейного склероза, как правило, на одной половине тела или по ходу нервно-сосудистого пучка, есть корреляция линейных очагов с линиями Блашко.

Некоторые авторы считают линейную склеродермию по типу «удара саблей» и синдром Парри – Ромберга клиническими вариантами одного и того же заболевания. Линейная склеродермия по типу «удара саблей» характеризуется атрофической депрессией, поражающей лобно-теменную часть лица и волосистой части головы, выглядит как плотно западающий тяж, захватывающий кожу лица и волосистую часть головы, рост волос отсутствует.

Буллезная склеродермия является редкой формой ОС, чаще всего поражаются нижние конечности. Считается, что образование пузырей является результатом лимфатической обструкции склеродерматозным процессом.

Прогрессирующая гемиатрофия лица Парри – Ромберга вызывает атрофию подкожной жировой клетчатки, мышц, лицевого скелета с минимальными кожными проявлениями. Ассоциируются данные формы заболевания с поражением зрительной и центральной нервной систем [13, 28].

Идиопатическая атрофодермия Пассини – Пьерини характеризуется наличием слегка западающих бляшек серовато-коричневого цвета на туловище или конечностях и представляет собой абортивную или более поверхностную форму заболевания, где склеротические изменения затрагивают только сосочковый слой дермы [20]. Характерным признаком этой формы ОС является длительное отсутствие уплотнения в очагах.

У пациентов с ОС описывают внекожные поражения, такие как артриты, феномен Рейно, гастроэзофагеальный рефлюкс, васкулиты, аритмии, поражение органов зрения, нервной системы и др. Выявление более одного внекожного проявления не повышает риск развития системной склеродермии, однако заболевание может протекать более агрессивно [29].

Инструмент для оценки кожной ОС

Инструмент для оценки кожной ОС – LoSCAT [18] состоит из индекса тяжести ОС (LoSSI), который включает 4 области: площадь поверхности, степень эритемы, уплотнение кожи и появление новых очагов или расширение старых очагов, каждый из которых оценивается от 0 до 3 в 18 анатомических участках (mLoSSI или модифицированный LoSSI не учитывает площадь поверхности) и индекса локального повреждения кожи при склеродермии (LoSDI), который рассчитывается путем суммирования 3 баллов, указывающих на повреждение, атрофию дермы, подкожную атрофию и диспигментацию.

Основная цель терапии склеродермии – замедлить прогрессирование болезни, достичь стабилизации процесса, а затем и регресса клинической картины, поэтому лечение должно быть своевременным, многокомпонентным и патогенетически обоснованным. При этом важен этапно-курсовой принцип ведения данной категории пациентов [7]. Оно включает использование антибиотиков и химиотерапевтических средств разными способами – местно, внутриочагово, а также системно кортикостероидов, колхицина, аналогов витамина D (кальцитриол, кальципотриол), фотохимиотерапии, лазерной терапии, противомалярийных средств, дифенина (фенитоин), D-пеницилламина с разной степенью успеха. При активном процессе должно быть проведено не менее 6 курсов с интервалом 1–2 мес. Если процесс стабилизировался, интервалы между курсами лечения увеличивают до 4 мес. При остаточных клинических проявлениях и в целях профилактики терапия проводится 2–3 раза в год препаратами, улучшающими микроциркуляцию. Антибиотики больным ОС назначают при прогрессировании заболевания в сочетании с другими препаратами. Целесообразный курс лечения – антибиотики пенициллинового ряда 15–20 млн ЕД внутримышечно, суточная доза – 1,5–2,0 млн ЕД. Препараты пенициллинового ряда при неперено-

симости пенициллина необходимо назначать под прикрытием антигистаминных средств. Первые 3 курса лечения обязательно включают антибиотики [5]. Очень важно при лечении ОС следует использовать сосудистые препараты. Никотиновая кислота обладает сосудорасширяющим действием, улучшает углеводный обмен, обладает гипохолестеринемической активностью (снижает уровень триглицеридов и липопротеинов). Эффективно сочетание теофиллина и никотиновой кислоты (ксантинола никотинат, теоникол, компламин), что приводит к расширению периферических сосудов, улучшению мозгового кровообращения, уменьшению агрегации тромбоцитов. Альтернативой являются трентал, милдронат. Быстро прогрессирующая индурация – показание к назначению антифиброзных средств (D-пеницилламин в дозе 600–1000 мг/сут). Препарат растительного происхождения мадекассол применяют внутрь в форме таблеток (по 30 мг/сут) и наружно в виде мази и пудры. Преднизолон назначают по 10–20 мг/сут до достижения положительной клинической динамики. Применение вазоактивных препаратов (вазодилататоры, антагонисты кальция, дезагреганты, ангиопротекторы) целесообразно на всех стадиях заболевания.

Кортикостероиды оправданы внутрь или внутривенно (пульс-терапия), когда ОС протекает в прогрессирующей форме с относительно быстрым развитием повреждений кожи, активной атрофией тканей, уменьшением массы мышц и контрактурами, а также с задержкой роста пораженной конечности [5]. Метотрексат – наиболее широко используемый препарат для лечения ОС. Глюкокортикостероиды применяются в виде как пероральной, так и наружной формы. В качестве топической терапии чаще всего назначают метилпреднизолона ацепонат, бетаметазон, клобетазола пропионат в виде аппликаций (курс лечения 4–12 нед) или в виде окклюзионных повязок (курс лечения 2–3 нед). Тенденции к уменьшению объема лекарственной терапии способствуют внедрению физиотерапевтических методов лечения, сочетающих несколько терапевтических эффектов. Современным немедикаментозным способом лечения ОС является контактное воздействие на кожу высокочастотного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (КВЧ-терапия) по 10 мин ежедневно (общая экспозиция за сеанс – 40 мин) в течение 15–20 дней [16]. Современные клинические и экспериментальные исследования доказывают положительное влияние метода ультрафонофореза с препаратом лонгидаза на процессы микроциркуляции (пассивный и активный кровоток) в области патологических очагов. Терапевтическое действие лонгидазы обусловлено выраженной противофиброзной активностью, поскольку деполимеризация гликозаминогликанов и протеогликанов – основного вещества соединительной ткани, способствует деструкции избыточной фиброзной ткани и препятствует образованию коллагеновых волокон. Метод ультрафонофореза – это сочетанное применение лонгидазы и ультразвуковых колебаний в непрерывном или импульсном режиме с частотой от 880 кГц до 1 мГц [10]. Ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1, длина волны 340–400 нм) является одним из эффективных методов лечения бляшечной, генерализованной и линейной склеродермии при неглубоком поражении кожи и подлежащих тканей. ПУВА-терапия как с пероральным, так и с наружным применением фотосенсибилизатора позволяет значительно улучшить состояние кожи в очагах склеродермии. Клинические и экспериментальные исследования последних лет подтверждают эффективность лечения ОС путем введения в комплексную терапию метода экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ). Метод ЭФХТ основан на фотосенсибилизирующем действии 8-метоксипсоралена и УФ-облучения А на мононуклеарные клетки, которые выделяют с помощью цитафереза [8]. Авторы отмечают, что включение в стандартный протокол лечения больных ОС метода ЭФХТ в качестве адъювантной терапии позволяет в кратчайшие сроки добиться выраженного клинического эффекта. Таким образом, представленные в статье сведения о частоте встречаемости ОС, клинических проявлениях и способах лечения позволяют сделать вывод об актуальности этой проблемы.

Заключение. Дальнейшее понимание патофизиологии склеродермии поможет в разработке новых терапевтических подходов. Понимание точной природы иммунной дисфункции и того, как она способствует фиброзу кожи и внекожным проявлениям, может помочь лучше нацелить иммунную систему на лечение болезни. Понимание того, как уникальные аспекты иммунной системы в детстве пересекаются с болезненным процессом, может помочь лучше понять этиологию болезни и, возможно, научить нас, как лучше всего уменьшить иммунную дисфункцию или, по крайней мере, устранить повреждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баткаев Э.А., Галямова Ю.А. Склеродермия. Учебное пособие. Российская медицинская академия последипломного образования. – М., 2002
2. Болотная Л., Кутасевия Ж. «Современный взгляд на патогенез ограниченной склеродермии и хронической красной волчанки» // Дерматология и венерология, 2014. Т. 2, № 64, С. 5–16.

3. Волнухин В., Моурадиян Н., Катунина О. «Особенности нарущения Osobennosti Т-клеточных иммунных процессов в коже больных ограниченной склеродермии и их динамика в процессе UFA-1 терапии» // Дерматология и венерология. 2009. № 6, С. 74–80.
4. Галлямова Ю.А. Очаговая склеродермия. Лечащий врач. 2008. № 5. С. 46–52.
5. Гурский Г.Э., Гребенников В.А., Хоронько В.В. Современные представления о склеродермии. Клиническая дерматология и венерология. 2012. № 10(2).
6. Довжанский С.И. Клинико-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии. Рос. журн. кожн. и венерич. болезней, 2002. № 4. С. 26–29.
7. Круглова Л.С., Хамаганова И.В., Гюльалиев Д.М., Тупиченков Н.И. Лечение больных ограниченной склеродермией комбинированным ферментативным препаратом пролонгированного действия методом ультрафонофореза. Клиническая дерматология и венерология. 2014. № 12(4). С. 3037.
8. Молочков В.А., Молочков А.В., Кильдюшевский А.В., Фомина О.А. Новый иммунобиологический метод экстракорпоральной фотохимиотерапиии в лечении ограниченной склеродермии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. № 18(3). С. 13–16.
9. Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А., Кряжева С.С. Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней. Руководство для врачей. – М., 2006
10. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С., Хамаганова И.В., Жукова О.В. Методические рекомендации по применению коньюгата гиалуронидазы производным N-оксида поли 1,4-этиленпиперазина 3000 МЕ в лечении ОС. 2012.
11. Родионов А. «Дерматовенерология: руководство для врачей. – С-Пб.: «Наука и Техника». 2012.
12. Романенко К.В., Романенко В.Н., Белик И.Е., Ермилова Н.В. Склеродермия. Патогенетическая общность различных клинических форм. – Донецк: ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького. 2019. 220 с.
13. Скрипкин Ю., Бутова Ю. «Клиническая дерматовенерология: руководство для врачей. – Москва: GEOTAR. 2012.
14. Сулейманов С.О., Мун А.В. «Изучение эффективности применения препаратов глицирризиновой кислоты у детей С ограниченной склеродермией». Материалы всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука – 2020». Forcipe. 2020. Т. 3. № S. С. 233–234.
15. Филатова М., Юсупова Л. «Learning adaptability and innate immunity in patients with localized scleroderma. Proceedings of the Main problems in modern medicine: second international scientific-practical conference» // 2015, Нижний Новгород: Areal, С. 89–90.
16. Шостак Н.А., Дворников А.С., Клименко А.А., Кондрашов А.А., Скрипкина П.А., Гайдина Т.А. Локализованная (очаговая) склеродермия в общей медицинской практике // Лечебное дело. 2015. № 4
17. Arkachaisri T., Pino S. Localized scleroderma severity index and global assessments: a pilot study of outcome instruments. J Rheumatol. (2008). Vol. 35. P. 650–657.
18. Arkachaisri T., Vilaiyuk S., Li S., O'Neil K.M., Pope E., Higgins G.C. et al. The localized scleroderma skin severity index and physician global assessment of disease activity: A work in progress toward development of localized scleroderma outcome measures. J Rheumatol. 2009; 36:2819–2829.
19. Badea I., Taylor M., Rosenberg A., Foldvari M. Pathogenesis and therapeutic approaches for improved topical treatment in localized scleroderma and systemic sclerosis. Rheumatology. 2009;48:213–21.
20. Bielsa M. (2013) Update on the classifi cation and treatment of localized scleroderma. Actas Dermo- Sifi liografi cas, Vol. 104(8), P. 654–666.
21. Billet S.E., Grando S.A., Pittelkow M.R. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: review of the literature and support for a cytotoxic role in pathogenesis. Autoimmunity 2006. Vol. 39(7). P. 617–630
22. Budzynska-Wlodarczyk J., Michalska-Jakubus M.M., Kowal M., Krasowska D. Evaluation of serum concentrations of the selected cytokines in patients with localized scleroderma. Postepy Dermatol Alergol. (2016) 33:47–51. 10.5114/pdia.2015.48044
23. Carneiro S., Ramos-e-Silva M., Russi D.C. [et al.] Coexistence of generalized morphea and lichen sclerosus et atrophicus mimicking systemic disease // Skinmed. 2011. Vol. 9, № 2. P. 131–133.
24. Christen-Zaech S., Hakim M.D., Afsar F.S., Paller A.S. Pediatric morphea(localized scleroderma): review of 136 patients. J Am Acad Dermatol. (2008) 59:385–96. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.005.
25. Danczak-Pazdrowska A., Kowalczyk M., Szramka-Pawlak B., Gornowicz-Porowska J., Szewczyk A., Silny W., et al. Interleukin-17A and interleukin-23 in morphea. Arch Med Sci. (2012) 8:1089–95. 10.5114/aoms.2012.32421
26. Dharamsi J.W., Victor S., Aguwa N., Ahn C., Arnett F., Mayes M.D. et al. Morphea in adults and children cohort III: nested case-control study–the clinical significance of autoantibodies in morphea. JAMA Dermatol. (2013) 149:1159–65.
27. Distler O., Cozzio A. Systemic sclerosis and localized scleroderma-current concepts and

novel targets for therapy. Semin Immunopathol 2016; Vol. 38. P. 87–95.
28. Fett N., Werth V. (2011) Update on morphea. Journal of the American Academy of Dermatology, Vol. 64(2). P. 217–228.
29. Figueiroa Careta M., Romiti R. (2015) Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. Anais Brasileiros de Dermatologia, Vol. 90(1), P. 62–73.
30. Fleming J.N., Nash R.A., Mahoney W.M.Jr. et al. Is scleroderma a vasculopathy? Curr Rheumatol Rep 2009. Vol. 11(2). P. 103–110.
31. Georgountzou A., Papadopoulos N.G. Postnatal innate immune development: from birth to adulthood. Front Immunol. (2017) 8:957. 10.3389/fimmu.2017.00957
32. Hemminki K., Li X., Sundquist J., Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. Arthritis Rheum. (2009) 60:661–8. doi: 10.1002/art.24328
33. Heymann W.R. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. J Am Acad Dermatol. 2004. 51(4). P. 631–632.
34. Jackson C.T., Maibach H.I. Localized scleroderma variants: pharmacologic implications // J. Dermatolog. Treat. 2012. Vol. 21(8). P. 85–89.
35. Jacobe H., Ahn C., Arnett F.C., Reveille J.D. Major histocompatibility complex class I and class II alleles may confer susceptibility to or protection against morphea: findings from the morphea in adults and children cohort. Arthritis Rheumatol. (2014) 66:3170–7. doi: 10.1002/art.38814
36. Jue M.S., Kim M.H., Ko J.Y., Lee C.W. Digital image processing for the acquisition of graphic similarity of the distributional patterns between cutaneous lesions of linear scleroderma and Blaschko's lines. J Dermatol. (2011) 38:778–83. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01162.x
37. Kaji K., Fujimoto M., Hasegawa M. et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. Rheumatology (Oxford). 2007. 46(1). P. 25–28.
38. Kreuter A., Wischnewski J., Terras S. et al. Coexistence of lichen sclerosus and morphea: A retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center // J. Am. Acad. Dermatol. 2012. Vol. 60(6). P. 55–62.
39. Kurzinski K., Torok K. (2011) Cytokine profi les in localized scleroderma and relationship to clinical features. NIH-PA Author Manuscript, Vol. 55(2). P. 157–164.
40. Kurzinski K., Zigler C.K., Torok K.S. Prediction of disease relapse in a cohort of juvenile localized scleroderma patients. Br J Dermatol. (2018) 10.1111/bjd.17312
41. Laxer R.M., Zulian F. Localized scleroderma. Curr Opin Rheumatol. 2006. Vol. 18. P. 606–613.
42. Leitenberger J.J., Cayce R.L., Haley R.W., Adams-Huet B., Bergstresser P.R., Jacobe H.T. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. Arch Dermatol. (2009) 145:545–50. doi: 10.1001/archdermatol.2009.79
43. Levinsohn J.L., Tian L.C., Boyden L.M., McNiff J.M., Narayan D., Loring E.S. et al. Whole-exome sequencing reveals somatic mutations in HRAS and KRAS, which cause nevus sebaceus. J Invest Dermatol. (2013) 133:827–30.
44. Li S.C. Scleroderma in children and adolescents: localized scleroderma and systemic sclerosis. Pediatr Clin North Am. (2018) 65:757–81. 10.1016/j.pcl.2018.04.002
45. Molho-Pessach V., Schaffer J.V. Blaschko lines and other patterns of cutaneous mosaicism. Clin Dermatol. (2011) 29:205–25. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.09.012
46. O'Brien J.C., Rainwater Y.B., Malviya N., Cyrus N., Auer-Hackenberg L., Hynan L.S. et al. Transcriptional and cytokine profiles identify CXCL9 as a biomarker of disease activity in morphea. J Invest Dermatol. (2017) 137:1663–70. 10.1016/j.jid.2017.04.008
47. Olin A., Henckel E., Chen Y., Lakshmikanth T., Pou C., Mikes J. et al. Stereotypic immune system development in newborn children. Cell. (2018) 174:1277–92.e1214. 10.1016/j.cell.2018.06.045
48. Pequet M.S., Holland K.E., Zhao S., Drolet B.A., Galbraith S.S., Siegel D.H. et al. Risk factors for morphoea disease severity: a retrospective review of 114 paediatric patients. Br J Dermatol. (2014) 170:895–900. 10.1111/bjd.12758
49. Sellheyer K., Krahl D. Ber-EP4 enhances the differential diagnostic accuracy of cytokeratin 7 in pagetoid cutaneous neoplasms. J Cutan Pathol 2008; 35(4): 366–372.
50. Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. Proc Biol Sci. (2015) 282:20143085. 10.1098/rspb.2014.3085
51. Takehara K., Sato S. Localized scleroderma is an autoimmune disorder. Rheumatology. (2005) 44:274–9. 10.1093/rheumatology/keh487
52. Torok K.S. Pediatric scleroderma: Systemic or localized forms. Pediatr Clin North Am. 2012; 59:381–405
53. Torok K.S., Arkachaisri T. Methotrexate and corticosteroids in the treatment of localized scleroderma: a standardized prospective longitudinal single-center study. J Rheumatol. (2012) 39:286–94. 10.3899/jrheum.110210
54. Torok K.S., Kurzinski K., Kelsey C., Yabes J., Magee K., Vallejo A.N. et al. Peripheral blood cytokine and chemokine profiles in juvenile localized scleroderma: T-helper cell-associated

cytokine profiles. Semin Arthritis Rheum. (2015) 45:284–93. 10.1016/j.semarthrit.2015.06.006
55. Torok K.S., Li S.C., Jacobe H.M., Taber S.F., Stevens A.M., Zulian F., Lu T.T./ Immunopathogenesis of Pediatric Localized Scleroderma / Front Immunol. 2019; 10: 908.
56. Valiathan R., Ashman M., Asthana D. Effects of ageing on the immune system: infants to elderly. Scand J Immunol. (2016) 83:255–66. 10.1111/sji.1241
57. Walker D., Susa J.S., Currimbhoy S., Jacobe H. Histopathological changes in morphea and their clinical correlates: results from the morphea in adults and children cohort V. J Am Acad Dermatol. (2017). Vol. 76. P. 1124–1130. 10.1016/j.jaad.2016.12.020
58. Weibel L., Harper J.I. Linear morphoea follows blaschko's lines. Br J Dermatol. (2008) 159:175–81. doi: 10.1111/j.1365–2133.2008.08647.x doi: 10.1038/jid.2012.37
59. Wenzel J. Scleroderma and malignancy. Mechanisms of interrelationship. Eur J Dermatol 2002. Vol. 12(3). P. 296–300.
60. Yamamoto T. Scleroderma – pathophysiology. Eur J Dermatol 2009. Vol. 19(1). P. 14–24.
61. Zancanaro P.C., Isaac A.R., Garcia L.T., et al. Localized scleroderma in children: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. An Bras Dermatol. 2009. Vol. 19(2). P. 86–92.
62. Zulian F., Vallongo C., Woo P., Russo R., Ruperto N., Harper J. et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. P. 2873–2881.
63. Zulian F., Athreya B.H., Laxer R., Nelson A.M., Feitosa de Oliveira S.K., Punaro M.G. et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. Rheumatology. (2006) 45. P. 614–620. 10.1093/rheumatology/kei25

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТА

М.Ф. ЯХШИЕВА, Ш.З. МАВЛЯНОВА, Э.В. КОЛДАРОВА, А.И. ИСМАГИЛОВ

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

СЕБОРЕЯ ДЕРМАТИТНИНГ КЛИНИК ЖИҲАТЛАРИ ҲАҚИДАГИ ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАР

М.Ф. Яхшиева, Ш.З. Мавлянова, Э.В. Колдарова, А.И. Исмагилов

Мақолада себорея дерматитнинг клиник кечиниши ҳақида маълумот берилган. Ушбу касаллик сурункали яллиғланишли ҳамда қайталаниш хусусиятларига эга бўлиб, ёғ ишлаб чиқариш (себум) ҳолатининг кўпайиши ва унинг таркибининг ўзгариши билан намоён бўлади. Дерматознинг патогенези ҳамда дерматознинг клиник шакллари ва давоси батафсил ифодаланган.

Калит сўзлар: себореяли дерматит, Малассезия туридаги хамиртурушга ўхшаш замбуруғлар, клиник шакллари, SDASI, SEDASI, даволаш.

SUMMARY

MODERN VIEWS ON THE CLINICAL ASPECTS OF SEBORRHEIC DERMATITIS

M.F. Yaxshieva, Sh.Z. Mavlyanova, E.V. Koldarova, A.I. Ismagilov

The article highlights the information about seborrheic dermatitis, chronic inflammatory recurrent disease, manifested by increased production and changes in the qualitative composition of sebum. The data on the pathogenesis are presented, the clinical forms and treatment of dermatosis are considered in detail.

Keywords: seborrheic dermatitis, yeast-like fungi Malassezia, clinical forms, SDASI, SEDASI, treatment.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТА

М.Ф. Яхшиева, Ш.З. Мавлянова, Э.В. Колдарова, А.И. Исмагилов

В статье освещена информация о себорейном дерматите, хроническом воспалительном рецидивирующем заболевании, проявляющемся повышением выработки и изменением качественного состава кожного сала. Приведены данные о патогенезе, подробно рассмотрены клинические формы и лечение дерматоза.

Ключевые слова: себорейный дерматит, дрожжеподобные грибы рода Malassezia, клинические формы, SDASI, SEDASI, лечение.

Себорейный дерматит (СД) – распространенное воспалительное папуло-сквамозное заболевание кожи, характеризующееся шелушением, эритемой, зудом, жжением на участках кожи с хорошо развитыми, активно работающими сальными железами – кожа волосистой части головы, лица, в складках тела, которое наиболее распространено в детском и среднем возрасте и обычно проявляется по-разному в этих двух возрастных группах [44]. Заболевание под названием «себорейная экзема» было описано в 1887 г. П. Унна. Позднее Л. Брок предложил синоним «себореид», а Ж.-Ф. Дарье – современное название [1].

СД взрослых характеризуется рецидивирующим и перемежающимся типом заболевания и стоит на третьем месте после атопического и контактного дерматита из-за его способности ухудшать качество жизни [7, 42].

Общая распространенность данного дерматоза в популяции составляет около 11,6 %, при этом выраженные клинические проявления, служащие поводом для обращения к врачу, составляют в среднем 2,8 % случаев (2,6 % у мужчин, 3,0 % у женщин). Пик заболеваемости наблюдается в возрастной группе от 35 до 44 лет – 4,1 %. Меньше всего больных приходится на возрастную категорию от одного до 12 лет – <1 % [23, 37].

До сегодняшнего дня так и не выяснили точную причину СД. Хотя J. Q. Rosso (2011) [41] выделяет три основных фактора, влияющих на развитие этого заболевания: повышенная секреция сальных желез, изменения в колонизации и метаболизме микробиоты кожи и индивидуальная чувствительность. Нарушение микробного состава кожи провоцирует активацию патологического процесса [9].

В свою очередь также играют роль следующие причины: [23]

Нарушение гормонального фона. Например, наблюдаемые изменения соотношения эстрогена и тестостерона в период пубертата, при беременности или в климактерический период. Себоциты человека реагируют на андрогенную активность, при активации секреции кожного сала с наступлением половой зрелости.

Патология желудочно-кишечного тракта. Дисбактериоз (снижение количества лактобацилл), ферментопатии, функциональные расстройства желчного пузыря, гастроэнтероколит, диспепсии, несбалансированное питание.

Неврологические и психические заболевания (болезнь Паркинсона, инсульт, слабоумие Альцгеймера, большая депрессия, вегетативная дисфункция)

Нарушения иммунитета (СПИД, частые воспалительные процессы, гельминтоз и другие).

Длительный прием лекарственных препаратов (антибиотики, гормональные препараты).

Стресс. В стрессовых ситуациях активируются рецепторы сальных желез и повышается выработка кожного сала.

Несоблюдение личной гигиены и асептики, использование неподходящих косметических средств усугубляет патологический процесс.

Злоупотребление косметическими процедурами с агрессивным воздействием на эпидермис.

Важными факторами считают и генетическую предрасположенность, нарушение метаболических процессов, влияние внешней среды. Генетическая предрасположенность к развитию данного заболевания сопровождается изменением качества кожного сала. Это изменяет микробиоту кожи и снижает бактерицидные свойства, создается благоприятная среда для патогенной флоры, что провоцирует воспаление [4, 13].

В настоящее время доказано, что одной из причин возникновения СД являются дрожжеподобные грибы рода Malassezia. Условно-патогенный дрожжевой гриб Malassezia в норме заселяет нашу кожу и встречается на поверхности эпидермиса. Большая их часть сосредоточена в роговом слое, внутри и междуроговыми чешуйками и в волосяных фолликулах, потому что для жизнедеятельности им необходимы липиды. Эти грибы входят в состав нормальной микрофлоры кожи, однако в определенных условиях (под воздействием предрасполагающих и триггерных факторов) могут приобретать патогенные свойства. У относительно здоровых лиц на волосистой части головы M. furfur составляет <40 % флоры, у больных СД – около 80 %. При этом существует прямая зависимость между количеством Malassezia и выраженностью клинических симптомов СД [28]. Локализация очагов поражения – на участках кожи, богатых сальными железами, – обусловлена особенностями жизнедеятельности грибов рода Malassezia. Они не способны самостоятельно синтезировать липиды, им необходим экзогенный источник жирных кислот (триглицериды, свободные жирные кислоты, холестерол и холестероловые эфиры). Под действием микроорганизмов Malassezia furfur (M. furfur) происходит изменение pH кожи в щелочную среду, повышение синтеза липидов, а как следствие выработка кожного сала. Они перерабатывают липиды, находящиеся в кожном сале, с образованием свободных жирных кислот и триглицеридов, потребляя их. Также некоторые виды гриба Malassezia продуцируют ненасыщенные жирные кислоты, их компоненты вызывают раздражение кожи, воспалительную реакцию и гиперпролиферацию эпидермиса [11]. Грибам нужен определенный уровень влажности, влияющий на их популяцию. Главным отличием является его неспособность ферментировать сахара, жиры (главный источник углерода). Жирные кислоты представляют собой необходимую состав-

ную часть клетки, но не являются источником энергии и не участвуют в метаболизме.

Также у данных микроорганизмов имеется богатая антигенная структура, которая является причиной высокой иммуногенной активности. Их антигены вызывают индукцию антител в организме человека. Она зависит от антигенного состава грибов, состояния иммунной системы и особенностей окружающей среды человека (качественный состав сального секрета, климат, инсоляция, температура, состав воды и т. д.) [4].

Malassezia spp. обладают иммуномодулирующим действием. Доказана выраженная противоопухолевая активность дрожжей. Уничтожение опухолевых клеток происходило через посредство кислорода, выделяемого клетками Malassezia [3]. У нейтрофильных лейкоцитов способность к фагоцитозу клеток Malassezia составляет всего 5 %, но резко возрастает после обработки фунгицидными агентами. Это связано со стимулирующим воздействием клеток Malassezia на продукцию интерлейкина-8 (IL-8) нейтрофилами и IL-1a гранулоцитами [6]. Взаимодействие дрожжей и фагоцитов поддерживает процесс воспаления на коже. В биоптатах кожи больных СД содержатся иммунокомпетентные клетки CD4+, CD8+ лимфоциты и CD68+ гистиоциты, локализующиеся в эпидермисе и в периваскулярных инфильтратах (что свидетельствует о развитии воспаления по механизму гиперчувствительности замедленного типа) [16]. По тканевому распределению иммунокомпетентных клеток СД приближается к псориазу – преобладание в периваскулярных инфильтратах CD8 лимфоцитов [14]. Ученые выявили сходство иммунного ответа при СД с иммунным ответом при Candida-инфекции кожи. Последний в коже формируется с одновременной стимуляцией продукции интерлейкинов благодаря Th1 и Th2 [18]. При СД отмечают увеличение количества NK1+, CD16+, повышение активности комплемента и увеличение активированных (HLA-DR4-positive) лимфоцитов [17, 41]. В периферической крови больных СД обнаружили провоспалительные цитокины ИЛ-1β и ФНОα, уровень концентрации которых при выраженном воспалительном процессе имеет тенденцию к повышению [29].

Полеско И.В. [17] установила, что динамика иммунологических показателей у больных СД находится в корреляционной зависимости от степени выраженности клинических симптомов и продолжительности клинического процесса. На начальных стадиях заболевания (до 5 лет) происходит активация иммунопатологических механизмов за счет вовлечения в реакции иммунологического реагирования различных звеньев иммунной системы. При продолжительности заболевания более 10 лет возникают признаки недостаточности Т-клеточного звена иммунитета, свидетельствующие о декомпенсации и показывающие необходимость назначения иммунокорегирующих средств. Причины, играющие определенную роль в возникновении СД: наличие заболевания в семейном анамнезе, зимнее время года, избыточная потливость, повышенная выработка кожного сала, стресс, использование щелочных моющих средств. И.В. Полеско (2009) изучала распределение HLA антигенов 1 класса и специфичность локусов HLAII класса у больных СД. К числу вероятных маркеров заболевания можно отнести HLA антигены I класса A10 и A23, при этом, согласно гипотезе автора, инфекционные агенты несут антигенные детерминанты, близкие к определенным структурам антигенов HLA-системы, и иммунный ответ может реализовываться против собственных антигенов организма, что поддерживает хроническое воспаление в очагах СД [17].

На клиническое течение себореи существенно влияют нарушения функций вегетативной нервной системы, ЖКТ и наличие очагов фокальной инфекции. Нейрогенная регуляция секреции, в основном, осуществляется вегетативной системой. Усиление салоотделения обнаруживают у ваготоников, наряду с другими признаками повышения тонуса вагуса, – резко повышенная потливость, стойкий красный дермографизм, акроцианоз. ЦНС также оказывает влияние на секрецию кожного сала, о чем свидетельствуют нарушения нервной системы при различных поражениях коры головного мозга и подкорковых образований, а также периферических нервов. В настоящее время известно, что в сальных железах имеются рецепторы для нейромедиаторов, выделяющихся из нервных окончаний в ответ на раздражение, что объясняет роль психогенного стресса в нарушении секреции кожного сала [19]. По данным Ю.В. Левиной и К.И. Разнатовского [10], дестабилизация вегетативной и гормональной систем у больных СД связана с наследственной дезинтеграцией антиноцицептивной системы диэнцефальной области ствола мозга (гипоталамуса), регулирующей уровень опиатных нейропептидов крови, а через гипофиз – с функциональным состоянием эндокринных органов.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что необходимо доскональное разностороннее комплексное обследование пациентов с диагнозом СД [2].

Со стороны патофизиологии при СД происходит четыре патофизиологические стадии: взаимодействие Malassezia с эпидермисом, воспаление, процессы пролиферации и дифференциации эпидермиса, нарушение качества и функций кожного барьера [13].

При гистологическом исследовании отмечают неравномерный акантоз, умеренный гиперкератоз, ортокератоз, паракератоз, периваскулярный инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов, умеренный спонгиоз, вакуольную дистрофию клеток

шиповатого слоя, межклеточный отек в эпидермисе. Обнаруживаются фолликулярные пробки, а также скопления нейтрофилов в устьях фолликулов [5].

Клинические формы СД можно подразделить следующим образом:

1. СД взрослых:
- СД волосистой части головы;
- СД лица;
- СД туловища;
- генерализованная форма СД.

2. СД детей:
- СД волосистой части головы («чепчик новорожденного»);
- СД туловища;
- болезнь Лейнера (Болезнь Лейнера-Муссу).

Степень тяжести себорейного дерматита варьирует от легкой степени тяжести до тяжелой и зависит от распространенности заболевания, степени воспаления и инфильтрации кожных элементов, выраженности зуда.

Себорейный дерматит детей.

СД обычно не беспокоит младенцев, но он может вызывать серьезное беспокойство родителей, часто проявляясь в виде твердых жирных чешуек на макушке и лобных участках кожи головы. Около 70 % детей в возрасте до трех месяцев страдают СД в легкой форме, который в большинстве случаев самопроизвольно разрешается в течение первого года жизни [30].

СД в грудном возрасте проявляется воспалительными высыпаниями на коже лица и головы (область лба, бровей, межбровье, заушные складки), складок шеи, подмышечных, паховых, коленных, локтевых складок, перианальной и пупочной области. Высыпания характеризуются эритематозными пятнами, реже слегка инфильтрированными бляшками, покрытыми желтоватыми чешуйками или чешуйко-корками, в складках элементы гладкие, могут сопровождаться мокнутием, трещинами. Эритематозные пятна на коже туловища могут иметь неправильные или овальные очертания, по периферии основных очагов могут появляться отсевы, разрозненные высыпания могут сливаться. Высыпания могут сопровождаться зудом различной интенсивности [40]. Резкое слияние очагов, приводящее к эритродермии, описано как болезнь Лейнера-Муссу, и характеризуется тремя основными симптомами: генерализованная сыпь в виде универсальной эритродермии с шелушением; диарея; гипохромная анемия. Эритродермия Лейнера, как правило, развивается в период новорожденности, реже – в возрасте старше 1-го месяца жизни. По современным представлениям болезнь Лейнера связывают с врожденным дефектом системы комплемента (С3, С4, С5), что приводит к нарушению иммунной защиты пациента. Заболевание сопровождается нарушением общего состояния больного, лимфаденопатией, повышением температуры тела. Возможно присоединение вторичной инфекции. При подозрении на болезнь Лейнера-Муссу необходима госпитализация пациента в педиатрический стационар [34].

Себорейный дерматит взрослых.

Часто патологический процесс симметрично поражает кожу волосистой части головы с вовлечением границы роста волос, ресниц, бровей, области усов и бороды, кожу наружных слуховых проходов и заушные складки. Также может поражаться кожа туловища, чаще в области грудины. В тяжелых случаях процесс может распространиться вплоть до эритродермии [4].

Характерным проявлением СД волосистой части головы являются муковидные белые чешуйки. При данном варианте отсутствуют воспалительные изменения на коже, но часто присутствует кожный зуд. Более тяжелые проявления представлены эритематозными пятнами и бляшками, которые покрыты сальными чешуйками или чешуйками-корками [22]. Анатомические и физиологические особенности кожи головы, такие как обилие сальных желез, высокий уровень выделения кожного сала, скорость десквамации, при которой задерживаются чешуйки, секрет сальных и потовых желез на коже и волосах, создают более чем благоприятные условия для размножения микроорганизмов. Зуд, расчесы и экскориации приводят к травматизации кожи, нарушается эпидермальный барьер [13]. Барьерная функция очень важна для кожи, и кожа волосистой части головы не исключение. Барьерные функции обеспечивают водно-липидная мантия и содержание кислот, состояние рогового слоя эпидермиса и межкератиноцитного цемента, внутриэпидермальная иммунная защита и т. д. За счет водно-липидной мантии кожа имеет способность к самостерилизации, создавая особый кожный микробиоценоз за счет симбиоза многочисленных микроорганизмов, заселяющих кожу. Состав микрофлоры кожи головы разнообразен. При нормальной микрофлоре здоровая кожа резистентна к колонизации микроорганизмов. Как только происходит нарушение целостности барьерной и защитной функции эпидермиса, наблюдается проникновение патогенной микрофлоры, что приводит к нарушению десквамации и активации патологического процесса [11]. При поражении волосистой части головы наблюдается усиление выпадения волос и их истончение.

Выделяют несколько форм СД:

Жирная форма – к ней относятся густая жирная и жидкая жирная, сухая форма и смешанная. Густая жирная форма проявляется уплотнением и снижением эластичности кожи, ее окраска становится буровато-сероватой, значительно расширяются устья сальных желез. Из-за уплотнения кожного сала нередко выводной проток сальной железы закупоривается отторгающимися эпителиальными клетками. Возникает роговая

пробка – комедон (в народе называемый черным угрем), при выдавливании такого элемента выделяется густая сальная масса. Нередко встречаются атеромы – кисты сальных желез. При густой форме себореи волосы становятся жесткими, грубыми. Жидкая жирная форма СД клинически проявляется лоснящейся, блестящей кожей, напоминает корку апельсина – расширенные поры, зачастую зияют. Кожное сало в избытке выделяется из протоков сальных желез. Волосы на голове как будто смазаны маслом, склеиваются в пряди. На волосах видны плотно сидящие обильные желтоватые чешуйки. При данной форме возможно присоединение вторичной инфекции, так как кожное сало теряет свои бактерицидные свойства из-за изменения его химического состава.

При сухой форме наблюдается снижение салоотделения, роговые чешуйки сплошь покрывают кожу головы и волосы. Шелушение чаще начинается с затылочно-теменной области и распространяется по всей голове. Чешуйки отделяются легко, падают на одежду, загрязняют волосы. Волосы становятся сухими, тонкими, ломкими. При такой форме заболевания на коже боковых поверхностей туловища и на разгибательных поверхностях конечностей часто наблюдается выраженный фолликулярный кератоз. Пациенты отмечают чувство стянутости кожи, может беспокоить небольшой зуд, который усиливается после умывания.

При смешанной форме себореи на волосистой части головы отмечается выраженная перхоть, а на лице жирный блеск. Как вариант проявления смешанной формы только на лице – кожа средней части лица (лоб, нос, подбородок) жирная, а на щеках – сухая; в теменной и лобной областях волосистой части головы салоотделение резко повышено, а на остальных участках кожи головы снижено. Зачастую в таких случаях пациенты даже не обращаются за помощью, так как их это не беспокоит, не понимая возможности усугубления ситуации в будущем [7].

Cömert и соавт. (2007) на основе шкалы PASI разработали аналогичную шкалу SDASI (seborrheic dermatitis area severity index) для определения тяжести течения СД. Авторы предлагают оценивать интенсивность эритемы и шелушения в баллах в 9 анатомических областях, после чего показатели каждой области умножаются на константу для конкретной зоны. Сумма баллов представляет собой SDASI и может варьировать от 0 до 12,6. Кроме того, предлагалось оценивать интенсивность зуда в баллах (0 – нет зуда, 1 – легкий зуд, 2 – умеренный зуд, 3 – выраженный зуд) [27]. Micali и соавт. (2017) предложили другой вариант индекса распространенности и тяжести себорейного дерматита SEDASI. По данной шкале оцениваются 4 анатомические области лица, каждая из которых составляет примерно 25 % общей площади: область носа с захватом носогубных складок; область лба, включая брови и верхнее веко; левая щека, включая нижнее левое веко, ухо и левую половину подбородка; правая щека, включая правое нижнее веко, ухо и правую половину подбородка. В сумме баллы могут составлять от 0 до 60, где 1–14 баллов – легкое, 15–29 баллов – среднетяжелое, 30–44 баллов – тяжелое, более 45 баллов – очень тяжелое течение [36].

Диагноз СД ставится на основании клинической картины и в типичных случаях не представляет сложности. При подозрении на жидкую себорею проводится тест с папирусной бумагой, которой протирают поверхность кожи, волос. При положительном результате на бумаге остаются жирные пятна. При неоднозначной картине проводят дифференциальный диагноз с атопическмй дерматитом, псориазом, розацеа, системной красной волчанкой и др. [22].

В настоящее время существует большой выбор лекарственных препаратов для лечения пациентов с СД. Медикаментозная терапия СД может быть комплексной, с учетом клинического течения и индивидуальных особенностей пациента. Как правило, в комплексную терапию включают витаминные и антигистаминные препараты, энтеросорбенты [20].

Поскольку доказано, что одной из причин развития себорейного дерматита являются липофильные грибы рода *Malassezia*, применяются также противогрибковые препараты или препараты, которые не относятся к этой группе, однако помимо противовоспалительного и/или антибактериального действия обладают фунгистатическим действием [8]. Применение кетоконазола в профилактических целях способствует поддержанию ремиссии. Шампунь наносят на кожу головы и на область подбородка на 5–10 минут перед полосканием. При достижении ремиссии шампунь можно использовать реже, два раза в неделю или по мере необходимости. Наряду с противогрибковыми препаратами достаточно часто используются топические глюкокортикостероиды, которые оказывают выраженное противовоспалительное, антиаллергическое и антипролиферативное действие [20]. Глюкокортикостероиды уменьшают формирование медиаторов воспаления и препятствуют их влиянию на эффекторные клетки. При применении этих препаратов отмечаются снижение миграции нейтрофилов, сокращение их числа в очагах воспаления и инактивация фагоцитоза.

Хорошую эффективность оказывают ингибиторы кальциневрина – пимекролимус и такролимус [24]. Пимекролимус селективно ингибирует продукцию и высвобождение цитокинов и медиаторов из Т-лимфоцитов и тучных клеток, оказывая иммуномодулирующее, противовоспалительное и противогрибковое действие. Такролимус

помимо перечисленного препятствует десфосфорилированию фактора активированных Т-клеток и его транслокации в ядро клетки. В результате происходит ингибирование ключевых провоспалительных цитокинов IL-2, IL-3, IL-4, IL-8 и IL-10, TNFα, IFNγ).

Также применяют противовоспалительные средства для местного применения (примочки): калия перманганат, 0,01–0,1 % раствор 1–2 раза в сутки наружно в течение 4–7 дней и антисептические средства – наружно 1–2 % спиртовые растворы анилиновых красителей. При присоединении вторичной инфекции используют мази или аэрозоли, содержащие антибактериальные препараты. При выраженном зуде назначают антигистаминные препараты.

В терапии СД с локализацией на волосистой части головы особое место отводят шампуням, обладающим противогрибковым и противовоспалительным эффектами. В их состав, как правило, входят пиритион цинка, сульфид селена, циклопирокс или деготь.

Шампуни, содержащие деготь, тормозят пролиферацию клеток эпидермиса, оказывают сосудосуживающее и вяжущее воздействие. Противогрибковый эффект выражен слабо. Их использование способствует удалению избытка жира и чешуек с волосистой части головы.

Селективная фототерапия УФБ – 311 нм, 308 нм [15] может применяться в варианте 20–25 процедур 4–5 раз в неделю. Установлено, что узкополосная фототерапия имеет сопоставимый с ПУВА-терапией (фототерапия псораленом и ультрафиолетовым излучением спектра А) эффект и минимальные побочные явления [21, 31]

В некоторых клинических ситуациях целесообразно назначение системной терапии: при распространенных высыпаниях, торпидном течении дерматоза с частыми обострениями, которые не удается контролировать топическими препаратами. Большая часть исследований, затрагивающих системную терапию СД, посвящена использованию противогрибковых препаратов из группы азолов [32, 33], них предпочтение отдается итраконазолу как препарату с наибольшей терапевтической эффективностью и хорошим профилем безопасности [25, 26, 33]. Помимо фунгистатического эффекта итраконазол обладает противовоспалительным действием за счет снижения активности 5-липоксигеназы и, как следствие, угнетения синтеза лейкотриена В4 [35, 43]. De Souza и соавт. (2016) и Rademaker и соавт. (2017) показали в своих работах высокую эффективность низких доз изотретиноина в лечении пациентов с СД при назначении препарата как ежедневно (10–20 мг в день), так и в интермиттирующем режиме (10 мг через день) [29, 39]. Выраженное положительное влияние изотретиноина на течение СД, вероятно, связано с себорегулирующими свойствами препарата, а также с его противовоспалительной активностью, обусловленной угнетением синтеза интерлейкинов себоцитами и кератиноцитами, снижением активности толл-подобного рецептора 2 и угнетением миграции полиморфно-ядерных нейтрофилов [25, 38].

Таким образом, себорейный дерматит является хроническим заболеванием кожи, встречается во всех возрастных категориях больных, преимущественно – в молодом и активно-трудоспособном возрасте, и имеет разнообразие клинических форм, в связи с чем иногда необходимо гистологическое исследование для установления окончательного диагноза. Микробиота в очагах поражения при себорейном дерматите характеризуется наличием представителей дрожжевых липофильных грибов рода Malassezia. [12]. Отсутствие полного понимания патогенеза заболевания приводит к тому, что несмотря на успешно проведенную терапию, часто рецидивирует. Эффективность лечения СД зависит от тщательного соблюдения рекомендаций лечащего врача. Рациональный подход к диете и тщательный подбор средств ухода за кожей и волосами необходимы для возможного длительного поддержания благоприятного результата лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбанова В.И., Калинина О.В. Себорейный дерматит: патогенез, клиника, лечение // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2013. № 3. С. 36–41.
2. Альбанова В.И., Калинина О.В. Себорейный дерматит волосистой части головы: роль Malassezia // Успехи медицинской микологии. 2016. № 14. С. 11–14.
3. Баконина Н.В. Особенности клиники, течения и иммуноморфологических показателей у больных себорейным дерматитом: Автореф. дис… к.м.н. – М., 2007. 19 с.
4. Белоусова Т.А., Горячкина М.А., Катранова Д.Г. Себорейный дерматит волосистой части головы: современные представления об этиологии, патогенезе и терапии // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 6. С. 132–138.
5. Беренбейн Б.А., Студницин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М.: Медицина, 1989. 672 с.
6. Вавилов А.М., Катунина О.Р., Баконина Н.В. Клинико-иммунологические параллели у больных себорейным дерматитом // Вестник дерматол. и венерол. 2007. № 2. С. 22–24.

7. Иванов О.Л., Молочков В. А., Бутов Ю.С., Кряжева С.С. Кожные и венерические болезни. М.: Шико, 2010. 560 с.
8. Илешина Т.В. Себорейный дерматит // Русский медицинский журнал. 2004. № 5. С. 324–326
9. Корнишева В.Г., Могилева Е.Ю. Себорейный дерматит (обзор) // Проблемы медицинской микологии. 2012. Т. 14, № 3. С. 3–9.
10. Левина Ю.В., Разнатовский К.И. Вегетативно-гормональные нарушения при себорейном дерматите и их коррекция методом транскраниальной электростимуляции ствола мозга // Росс. журнал кожных и венерич. болезней. 2010. № 2. С. 30–32.
11. Мавлютова Г.И., Юсупова Л.А., Мисбахова А.Г. Себорейный дерматит и другие малассезиозы. Участок ротапринтной печати НБ КГМА, 2016. 24 с.
12. Мавлянова Ш.З., Ибрагимов Ш.И., Яхшиева М.Ф., Мавлянова Н.Н. «Особенности клинического течения себорейного дерматита» // Проблемы медицинской микологии. 2012. Т. 14. № 1. С. 31–33.
13. Михнева Е.Н. Этапное лечение себорейного дерматита волосистой части головы // Дерматологіа та венерологія. 2012. № 2 (56). С. 44–47.
14. Монахов С.А. Новое в терапии себорейного дерматита // Клин. дерматол. и венерол. 2010. № 1. С. 79–82.
15. Олисова О.Ю., Лукашева Н.Н., Пинсон И.Я. Фототерапия с использованием эксимерного лазера (308 нм) в дерматологии // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2005. № 5. С. 48–54.
16. Панюкова С.В., Корсунская И.М., Невозинская З., Соркина И.Л. Применение комбинированного шампуня при лечении себорейного дерматита волосистой части головы // Соврем. пробл. дерматовенер., иммунол. и врачеб. косметологии. 2010. № 3. С. 49–53
17. Полеско И.В. Клинико-патогенетические особенности десквамативных поражений кожи: Автореф. дис… д.м.н. – М., 2009. 35 с.
18. Полеско И.В., Бутов Ю.С., Малиновская В.В., Аниховская И.А. Клинико-патогенетическое значение и коррекция иммунологических нарушений у больных с десквамативными поражениями кожи// Росс. журнал кожных и венерич. болезней. 2010. № 2. С. 27–30.
19. Разнатовский К.И., Баринова А.Н. Себорея, вульгарные угри. – СПб.: Политехника-сервис, 2011. 159 с.
20. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С. Клиническая дерматовенерология. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 469–475.
21. Федеральные клинические рекомендации по дерматовенерологии. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – М.: Деловой экспресс. 2016. 768 с.
22. Храмова Т.Г. Себорейный дерматит волосистой части головы: от диагностики к лечению. Иркутск: ГБОУ ВПО ИГМУ МЗ РФ, 2016. 46 с.
23. Юсупова Л.А., Юнусова Е.И., Гараева З.Ш., Мавлютова Г.И., Панченко В.С. «Себорейный дерматит: патогенетические аспекты, клинические формы и терапия больных» // Лечащий врач. 2019. № 8. С. 48–51.
24. Ang-Tiu C.U., Meghrajani C.F., Maano C.C. Pimecrolimus 1 % cream for the treatment of seborrheic dermatitis: a systematic review of randomized controlled trials // Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2012. Vol. 5. № 1. P. 91–97.
25. Borda L.J., Perper M., Keri J.E. Treatment of seborrheic dermatitis: a comprehensive review. J Dermatolog Treat. 2019;30(2):158–169. https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1473554
26. Cheong W.K., Yeung C.K., Torsekar R.G. et al. Treatment of Seborrhoeic Dermatitis in Asia: A Consensus Guide. Skin Appendage Disord. 2016. Vol. 1(4). P. 187–196. https://doi.org/10.1159/000444682
27. Cömert A., Bekiroglu N., Gürbüz O., Ergun T. Efficacy of oral fluconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a placebo-controlled study. Am J Clin Dermatol. 2007;8(4):235–238. https://doi.org/10.2165/00128071–200708040-00005
28. DeAngelis Y.M., Gemmer C.M., Kaczvinsky J.R. et al. Three etiologic facets of dandruff and seborrheic dermatitis: Malassezia fungi, sebaceous lipids, and individual sensitivity // J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 2005. Vol. 10. № 3. P. 295–297.
29. De Souza Leão Kamamoto C., Sanudo A., Hassun K.M., Bagatin E. Low-dose oral isotretinoin for moderate to severe seborrhea and seborrheic dermatitis: a randomized comparative trial. Int J Dermatol. 2017. Vol. 56(1). P. 80–85. https://doi.org/10.1111/ijd.13408
30. Foley P., Zuo Y., Plunkett A. et al. The frequency of common skin conditions in preschool-aged children in Australia: seborrheic dermatitis and pityriasis capitis (cradle cap) // Arch. Dermatol. 2003. Vol. 139(3). P. 318–322.
31. Gambichler T., Breuckmann F., Boms S., Altmeyer P., Kreuter A. Narrowband UVB phototherapy in skin conditions beyond psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2005;52(4):660–670. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.08.047
32. Ghodsi S.Z., Abbas Z., Abedeni R. Efficacy of Oral Itraconazole in the Treatment and Relapse Prevention of Moderate to Severe Seborrheic Dermatitis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. Am J Clin Dermatol. 2015;16(5): 431–437. https://doi.org/10.1007/s40257-015-0133-9
33. Gupta A.K., Richardson M., Paquet M. Systematic review of oral treatments for seborrheic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 28(1):16–26. https://doi.org/10.1111/jdv.12197
34. Hald M., Arendrup M.C., Svejgaard E.L., Lindskov R., Foged E.K. et al. Evidence-based Danish

guidelines for the treatment of Malassezia-related skin diseases. Acta Derm Venereol. 2015; 95:12–19.
35. Kose O., Erbil H., Gur A.R. Oral itraconazole for the treatment of seborrhoeic dermatitis: an open, noncomparative trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005;19(2):172–175. https://doi.org/10.1111/j.1468–3083.2005.01090.x
36. Micali G., Lacarrubba F., Dall'Oglio F., Tedeschi A., Dirschka T. A new proposed severity score for seborrheic dermatitis of the face: SEborrheic Dermatitis Area and Severity Index (SEDASI). J Am Acad Dermatol. 2017. Vol. 76(6). AB18. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.088
37. Naldi L., Rebora A. Clinical practice. Seborrheic dermatitis // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360(4). P. 38.
38. Orfanos C.E., Zouboulis C.C. Oral retinoids in the treatment of seborrhoea and acne. Dermatology. 1998. Vol. 196(1). P. 140–147. https://doi.org/10.1159/000017848
39. Rademaker M. Low-Dose Isotretinoin for Seborrhoeic Dermatitis. J Cutan Med Surg. 2017. Vol. 21(2). P. 170–171. https://doi.org/10.1177/1203475416676806
40. Renee Howard Leiner's syndrome: Erythroderma, diarrhea, and failure to thrive Current Problems in Dermatology Volume 12, Issue 4, July-August 2000, Pages 183–185.
41. Rosso J.Q. Adult Seborrheic Dermatitis// J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2011. Vol. 4. № 5. P. 32–38.
42. Sampogna F., Linder D., Piaserico S., Altomare G., Bortune M., Calzavara-Pinton P., Vedove C.D., Girolomoni G., Peserico A., Sala R., Abeni D. Quality of life assessment of patients with scalp dermatitis using the Italian version of the Scalpdex. Acta Derm Venereol. 2014. Vol. 94(4). P. 411–4.
43. Steel H.C., Tintinger G.R., Theron A.J., Anderson R. Itraconazole-mediated inhibition of calcium entry into platelet-activating factor-stimulated human neutrophils is due to interference with production of leukotriene B4. Clin Exp Immunol. 2007. Vol. 150(1). P. 144–150. https://doi.org/10.1111/j.1365–2249.2007.03470.x
44. Tucker D., Masood S. Seborrheic Dermatitis. 2021 Aug 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL)

УДК: 616.5-001.15-616.5-006

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА

Г.Б. ПЯГАЙ, А.А. СЫДИКОВ, О.Г. ПЯГАЙ

Ташкентский государственный стоматологический институт;
Ферганский медицинский институт общественного здоровья

ХУЛОСА

АКТИНИК КЕРАТОЗНИНГ КЛИНИК, ЭПИДЕМИОЛОГИК ВА ПАТОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ

Пягай Г.Б., Сыдиков А.А., Пягай О.Г.

Актиник кератоз (АК) терининг энг кенг тарқалган прекансероз касалликларидан бири. Мақолада АК эпидемиологияси, клиникаси ва патогенезининг турли жиҳатларига оид жаҳон адабиёти маълумотлари келтирилган. Мамлакатда клиник-епидемиологик тадқиқотларни ўтказиш, АК патогенезининг турли аспектларини ва уни эрта ташхислаш усулларини чуқурроқ ўрганиш зарурлиги таъкидланади.

Калит сўзлар: актиник кератоз (АК), АК-нинг патогенези, АК-нинг клиник шакллари.

SUMARRY

CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF ACTINIC KERATOSIS

G.B. Pyagay, A.A. Sydikov, O.G. Pyagay

One of the most common precancerous skin diseases is actinic keratosis (AK). The article presents the data of the recent studies on epidemiology and clinical manifestations and various aspects of the pathogenesis of AK. The need for clinical and epidemiological studies in the country, a deeper study of various aspects of pathogenesis and methods of early diagnosis of AK is emphasized.

Keywords: actinic keratosis (AK), pathogenesis of AK, clinical forms of AK.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА

Г.Б. Пягай, А.А. Сыдиков, О.Г. Пягай

Одним из наиболее частых предраковых заболеваний кожи является актинический кератоз (АК). В статье приводятся данные мировой литературы об эпидемиологии и клинике, приводятся различные аспекты патогенеза АК. Подчеркивается необходимость клинико-эпидемиологических, иссле-

дований в стране, более глубокого изучения различных аспектов патогенеза и методов ранней диагностики АК.

Ключевые слова: актинический кератоз (АК), патогенез АК, клинические формы АК.

Актуальной проблемой на сегодняшний день остается неуклонный рост заболеваний онкологического происхождения, особенная тенденция наблюдается на коже человека [1, 2]. Предзлокачественные и злокачественные заболевания возникают на коже человека чаще всего на открытых участках тела. Частота вышеуказанных заболеваний составляет от 10 до 15% [3], их диагностика, особенно на ранних стадиях является большой проблемой. В лечебные учреждения пациенты с такими нозологическими единицами зачастую обращаются уже в запущенных стадиях. Последнее связано с тем, что многие предраковые и раковые заболевания очень сходны с воспалительными дерматозами, как по течению, так и по клиническим проявлениям. В итоге, поздняя диагностика приводит к развитию осложнений, росту неоперабельных опухолей и обезображиванию тела даже при успешном лечении. Задачей врачей как первичного, так и специализированного звена является ранняя их диагностика и онкологическая настороженность при обследовании любого больного [4]. В дерматоонкологии наиболее частым и актуальным облигатным предраковым заболеванием является актинический кератоз.

Актинический кератоз (синоним солнечный кератоз, АК) является кератотическим и эритематозным поражением, возникающими на коже взрослого человека, подверженного хроническому воздействию света [5]. АК, как правило, считается предраковым поражением с низким индивидуальным потенциалом озлокачествления и возможностью спонтанной регрессии.

Кроме того, АК представляет область аномальной пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, которые несут риск прогрессирования в инвазивный плоскоклеточный рак кожи (ПКР). Особенностью АК является эпителиальная дисплазия. Гистологически, при АК наблюдается беспорядочное расположение и созревание атипичных эпителиальных клеток. Оно может быть ограничена базальным слоем или атипия может распространяться на всю толщину эпидермиса, с переходом поражения в ПКР in situ (болезнь Боуэна). Следует отметить, что в ряде случаев множественные очаги атипичных эпителиальных клеток располагаясь на уровне базального слоя эпидермиса, могут не подвергаться инвазии и переходить в ПКР [6, 7]. По последним данным, большая часть случаев ПКР развивается не по классическому пути созревания от АК I степени к АК III степени, а по дифференцированному пути, где инвазия и переход в ПКР происходят сразу из базального слоя (АК I), поэтому любой, даже самый ранний очаг АК может быть инвазивным и переходить ПКР [8].

Несмотря на близость АК и ПКР, когда они развиваются на хронически поврежденной солнцем коже, а также гистологическое и молекулярное сходство между ними, продолжаются дискуссии относительно того являются ли они отдельными, но развивающимися в тандеме патологиями или один ведет непосредственно к другому. В одном проспективном фотографическом мониторинге – исследовании в течение 5 лет, оказалось, что 65% ПКР возникли на месте ранее документированных очагов АК [9].

Прогрессирование АК в инвазивный ПКР по данным различных авторов составляет от 0 до 0,53 % на одно поражение АК в год. В работе американских ученых выявлено, что у 0,6 % пациентов ПКР развивается на месте очага АК в течение первого года, и у 2,57 % случаях в течение 4 лет соответственно [10]. Математические модели, полученные из исследования, проведенного Marks et al. показывают, что у человека в среднем 7 очагов АК, и вероятность развития ПКР в течение 10 лет примерно 10 % [11]. В одном исследовании по оценке частоты рецидивов АК после полной регрессии показано, что возобновление заболевания наблюдается у 57 % очагов поражения. Эти данные указывают на то, что наличие АК без адекватного лечения является динамическим, но хроническим состоянием с низкой вероятностью спонтанной полной регрессии. В связи с риском прогрессирования в инвазивный ПКР и отсутствием точных прогностических инструментов в отношении определения повреждений, подверженных риску прогрессирования, адекватное лечение АК и полей канцерогенеза считается необходимым.

Эпидемиологические данные показывают высокую частоту встречаемости АК в популяциях с фототипом кожи I-III и увеличение случаев АК в последние десятилетия по всему миру. Во всем мире АК становится самой частой карциномой in situ у человека. Помимо пола и возраста, известны и другие факторы риска, связанные с кумулятивным воздействием ультрафиолета. Человек с АК часто имеет характерные признаки: дерматогелиоз, такой как веснушки, солнечные лентиго и морщины. Географические факторы, такие как высота и широта, возросшие временные периоды пребывания на солнце (поездки на юг, мода на загар), история сильных солнечных ожогов в детстве, чувствительная кожа, фототип индивидуума, генетические нарушения (пигментная ксеродерма) и иммунодефицит способствует развитию АК [12]. Половые различия в профес-

сиональном воздействии ультрафиолета могут объяснять большую распространенность АК у мужчин, чем у женщин, особенно у молодых людей [13].

Самые высокие показатели распространенности отмечаются в странах, которые расположены близко к экватору и имеют большое количество светлокожего населения, такие как Австралия (Квинсленд), где показатели АК более 55 % мужчин между 30–70 и 37 % у женщин [14]. В Европе распространенность 15 % среди мужчин и 6 % среди женщин была зафиксирована в отчете [15]. С 1960-х годов среднегодовой прирост немеланомного рака кожи среди белых популяций в Европе, США, Канаде и Австралии составляли от 3 % до 8 % [16]. В США распространенность составляет от 11 до 26 % [17]. В России нет достоверной статистики по заболеваемости актиническим кератозом, однако она, вероятно, соответствует средним европейским показателям 15% среди мужчин и 6% среди женщин. Точное число людей страдающих актиническим кератозом, базально-клеточным и плоскоклеточным раком кожи неизвестно, потому что в большинстве стран эти раковые заболевания не регистрируются в реестрах раковых заболеваний [18]. В одном исследовании наблюдали пациентов с гистопатологически подтвержденным диагнозом АК на том же месте, где в последствии развился ПКР. Данные показывают, что из примерно 10 % АК, которые перерастут в ПКР, прогресс займет около 2 лет [19].

Следует отметить, что заболеваемость АК ежегодно увеличивается и врачам первичного звена все больше и больше приходится сталкиваться на приеме с данным заболеванием и дифференцировать воспалительными дерматозами как себорейный дерматит, дискоидная красная волчанка, ирритационный дерматит, гранулема лица с эозинофилией, базально-клеточный и плоскоклеточный рак кожи.

Клинически АК представлены как отдельные, иногда сливающиеся, пятна эритемы и шелушения на коже, преимущественно подверженной воздействию солнца обычно в старшем возрасте и у пожилых людей. Группой авторов под руководством Brigitte Dréno разработана шкала оценки тяжести актинического кератоза АК-ФАС или по английски – Development of Actinic Keratosis Field Assessment Scale (AK-FAS)) [20]. Были собраны стандартизированные фотографии пациентов, представляющие весь спектр тяжести АК. Шесть исследователей независимо друг от друга оценивали каждую фотографию по 3 критериям: площадь АК (общая площадь кожи, участок поражения актиническим кератозом), гиперкератоз и участки повреждения кожи солнцем. Авторы по результатам исследования разделили тяжесть течения актинического кератоза на 3 степени (AK grade 0–3).

Категория 0 = АК отсутствует на поврежденной солнцем коже.

Категория I = АК располагается на окружающей коже, которая повреждена < 25% солнцем.

Категория II = множественные плоские АК располагаются на окружающей коже, что на 25–74 % повреждено солнцем.

Категория III = несколько АК (видимой толщины) располагаются на окружающей коже, которая поражена на > 75 % солнцем. Следует отметить, что актинический кератоз 3-й степени трудно отличить от небольших, ранних очагов ПКР, которые, если удалить их, на гистологии могут показать раннюю или сомнительную инвазию. Вместе с тем, в зависимости от клинической картины заболевания актинический кератоз классифицируется на следующие формы:

– Гиперкератотический
– Атрофический
– Кожный рог
– Веррукозный
– Пигментированный
– Лихеноидный

Кроме того, может наблюдаться перекрытие между подтипами и сложность в отсутствии четких клинических границ между АК и ПКР.

Основные клинические параметры – часто сгруппированные под аббревиатурой IDBREU – I (Воспаление), D (диаметр > 1 см), B (кровотечение), R (быстрое увеличение), E (эритема) и U (изъязвление). Незначительными критериями были боль, ощутимость, гиперкератоз, зудящие поражения и пигментация [21].

Актинический кератоз в основном вызван неионизирующим излучением, в результате хронического воздействия ультрафиолетого (УФ) излучения, преимущественно на кожу головы и тыльную сторону рук у светлокожих людей. Потенциальная роль солнечного света с молекулярно-генетическими данными, а также UVB-специфичными мутациями p53 описывается в работе авторов Ziegler A. et al. [22]. В то время как УФ-А (320–400 нм) индуцирует фотоокислительный стресс косвенно приводя к характерным мутациям ДНК, спектр УФ-В (290–320 нм) облучения непосредственно приводит к образованию димера циклобутана (тимина) в ДНК и РНК. В отсутствие соответствующих механизмов репарации эти изменения ДНК представляют инициацию мутаций кератиноцитов, которые могут прогрессировать в развитие АК. Среди провоцирующих факторов актинического кератоза нельзя забывать о таких факторах как применение псоралена при лечении хронических дерматозов, рентгеновские лучи или радиоизотопные методы терапии при онкопатологии.

Ассоциация между кожными типами вирусы папилломы человека (ВПЧ) и канцерогенез кожи хорошо известны с 1978 года на примере у пациентов с верруциформной эпидермдисплазией

[23]. По мнению Barr BB и соавт, вирусы папилломы человека играют важную роль канцерогенов в этиопатогенезе АК [24]. При АК были обнаружены кожные типы и редко генитальные типы ВПЧ [25]. Опухолевые эффекты были доказаны для вирусного белка Е6 при кожных ВПЧ. Е6 взаимодействует с проапоптотическим бак-белком и, следовательно, ингибирует апоптоз [26]. В одном исследовании изучалась взаимосвязь между воздействием солнца, ВПЧ и развитием АК. Хотя присутствие ВПЧ в ДНК клеток кожи было небольшим, установлено, что ВПЧ-инфекция потенцирует эффекты от установленных факторов риска, таких как пожилой возраст, долгое пребывание на солнце и светлая кожа [27].

АК может возникать как единичное поражение или образовывать «поле канцеризации» на участках, подверженных воздействию солнца. Интересный факт, что на один видимый очаг АК приходится около десяти субклинических очагов, которые и образуют это поле. Особенно часто это явление можно заметить на коже лба или тыльной стороны кисти [28]. После возникновений генетических изменений клетка первоначально образует клональную единицу и дает начало новым клонам диспластических клеток. Эти диспластические клетки образуют очаг, который может образоваться в короткие сроки после первоначального генетического изменения или может последовать годы спустя. В первую очередь горизонтальное расширение диспластического поля является следующим шагом к злокачественной опухоли. Возникновение полей канцеризации видно почти на всех эпителиальных поверхностях, включая, например, легкое, шейка матки, грудь и толстая кишка [28].

Современные представления об этиопатогенезе актинического кератоза затронуло такие объективные исследования как молекулярная-генетика. Взаимосвязь АК и ПКР четко очерчивается в связанные с раком молекулярные изменения, где обнаруживаются сходные мутации как в АК, так и в ПКР. Это генетическая связь поддерживает злокачественную природу АК с момента ее возникновения. В исследованиях была показана высокая частота мутаций гена-супрессора опухолей p53 и экспрессия теломеразы трансформированных кератиноцитов [29]. Кроме того, похожие хромосомные аберрации были описаны для инвазивного ПКР и АК [30].

Патогенез актинического кератоза можно разделить на три категории. Первая – активация провоспалительных медиаторов воспаления, вторая – подавления проапоптотических белков и третье – прямое повреждение ДНК кератиноцитов.

Воспалительный процесс опосредуется путем арахидоновой кислоты, продукцией провоспалительных цитокинов и активацией тучных клеток и ингибирующего фактора миграции макрофагов [31]. Результаты активации этих медиаторов включают перекисное окисление липидов, повышение внутри очагов АК уровня Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса, повышение p53 и Bcl-2 и снижение Fas (CD 95) и Fas-лиганда, которые являются важными исходными факторами в процессе апоптоза клеток, мутировавших под воздействием ультрафиолета [31]. Связь между воспалением и развитием актинического кератоза наблюдается в поражениях, которые прогрессировали до ПКР. В некоторых случаях актинические кератозы проходят воспалительную фазу, прежде чем стать инвазивными [32]. Это подтверждается тем фактом, что противовоспалительная терапия эффективна при лечении актинических кератозов [33].

Окислительный стресс также участвует в процессе карциногенеза в результате чрезмерного воздействия ультрафиолетового излучения, которое приводит к выработке активных форм кислорода и завершается перекисным окислением липидов и разрушением клеток с повреждением геномной и митохондриальной ДНК [31]. Измененный сигнал пути трансдукции является результатом фосфорилирования мембранной тирозинкиназы, изменений в эпидермальном факторе роста, в RAS и RAF и диссоциации ядерного фактора кВ из ингибирующего комплекса В [34, 35, 36, 37]. Эти события приводят к выработке цитокинов, включая интерлейкин (IL–1), фактор некроза опухоли (ФНО) и IL-6, а также к активации пути арахидоновой кислоты. Конечным результатом является смещение транскрипционных факторов в ядра клеток с модификациями экспрессии генов [38].

Нарушения апоптоза возникают в результате подавления, устранения или активации апоптотических медиаторов, таких как CD95 и p16, связанные с фактором некроза опухолей, и проапоптотических генов-супрессоров опухолей, а также путем регуляции активности апоптоза p53 [39, 40]. Кроме того, мутация гена-супрессора опухоли p53, индуцированного ультрафиолетовым излучением, возникает на ранней стадии в опухолях кожи [31]. Многие генетические отклонения, лежащие в основе малигнизации, такие как активация онкогенов и повышенное функционирование генов супрессоров могут запустить переключение – трансформацию клеток опухоли в ангиогенный фенотип [41, 42]. Вместе с тем, неопластические сосуды повышают вероятность метастатического распространения раковых клеток по кровеносной системе [43].

Типичные очаги актинического кератоза бывают от красновато-коричневых (эритема и пигментация) до шелушащихся (гиперкератоз) пятен, папул или бляшек. Возникают в зонах хронического воздействия солнца, особенно на лице, коже головы, ушах, шее, области декольте, тыльной поверхности рук и нижней губы. Размер поражения

колеблется от нескольких миллиметров до двух сантиметров или больше в диаметре. Очаги АК могут быть единичными или множественными и часто протекают бессимптомно, но иногда могут быть воспаленными или сопровождаться зудом. Когда мы видим несколько очагов АК на одном участке, это место называют «поле канцеризации» и этот термин используется для описания области кожи, которая активно связана с солнечным повреждением.

В Узбекистане данные по распространенности АК отсутствуют, хотя изучение распространенности данной патологии в республике ввиду высокой инсоляции в регионе имеет особую актуальность. К примеру, турецкими учеными показано, что актинический кератоз имеет особенность расположения элементов у водителей грузовиков со стажем вождения более 40 лет на стороне у окна водителя [44]. Дальнейшее изучение данной патологии позволит определит наиболее часто встречающиеся клинические формы АК, усовершенствовать методы ранней диагностики и соответственно повысить эффективность терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cance. 2020.
2. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017 A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. The members of the Global Burden of Disease Cancer. JAMA Oncology December 2019 Volume 5, Number 12. doi:10.1001/jamaoncol.2019.2996.
3. Чеботарев В.В., Хисматуллина З.Р., Закирова Ю.А. Некоторые аспекты эпидемиологии и диагностики злокачественных новообразований кожи. *Креативная хирургия и онкология*. 2020. № 10(1). С. 65–73. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-1-65-73.
4. Солметова М.Н., Сыдиков А.А., Юлдашева Д.Ю., Ибрагимов О.Д., Мухамедов Б.И., Аллаева М.Д., Ибрагимова Н.С., Пягай Г.Б., Маликова Н.Н., Ибрагимов К.У., Ашуров Д.Д. Онкодерматологические больные в рутинной практике дерматологического учреждения. Сборник тезисов 1-й международной научно-практической конференции «Перспективы развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и дерматонкопатологии» 1–2 апреля 2021 г. Ташкент. С. 31–32.
5. Freeman R.G. Carcinogenic effects of solar radiation and prevention measures. Cancer 1968. 21. P. 1114–20.
6. Dreno B., Amici J.M., Basset-Seguin N. et al. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam expert clinicians. JEADV. 2014. 28. P. 1141–1149.
7. Park H., Kim W., Kim H., Yeo H. Cutaneous horn in premalignant and malignant conditions. – Arch Craniofac Surg. 2016. 17(1). P. 25–27.
8. Feldman S.R., Fleischer A.B. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment implications. Cutis. 2011. 87(4). P. 201–207.
9. Criscione V.D., Weinstock M.A., Naylor M.F. et al. Actinic keratoses: natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. Cancer. 2009. 115. P. 2523–2530.
10. Javor, S. P53 staining index and zonal staining patterns in actinic keratosis / S. Javor, G. Gasparini, C.M. Biatta [et al.] // Arch. Dermatol. Res. 2021. Vol. 313(4). P. 275–279.
11. Marks R. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma / R. Marks, G. Rennie, T.S. Selwood // Lancet. 1988. Vol. 1, №8589. P. 795–797.
12. Schwartz et al., Actinic keratosis: an occupational and environmental disorder. Journal of European Academy of Dermatology and Venereology. 2008. Vol. 22 (5). P. 606–615.
13. Anwar et al., 2004. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: Evidence and evolving classification schemes. Clinics in Dermatology. 2004. Vol. 22(3) P. 189-196. DOI:10.1016/j.clindermatol.2003.12.006.
14. Frost C.A. Epidemiology of solar keratosis / C.A. Frost, A.C. Green // Br. J. Dermatol. 1994. Vol. 131(4). P. 455–464.
15. Memon A A. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. Br J Dermatol. 2000. Jun; 142(6). P. 1154–1159. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03541.x
16. Diepgen Thomas, Mahler Vera. The epidemiology of skin cancer. – Br J Dermatol. 146 (Suppl 61): P. 1365-2133.
17. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. – J Am Acad Dermatol. – 2000. Jan. 42 (1 Pt 2). P. 4–7. doi: 10.1067/mjd.2000.103342.
18. Tsatsou, F. Extrinsic aging: UV-mediated skin carcinogenesis / F. Tsatsou, M. Trakatelli, A. Patsatsi [et al.] / Dermatoendocrinol. 2012. Vol. 4m №3. P. 285–297.
19. Fuchs Aaron, Marmur Ellen. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis

to squamous cell carcinoma. – Dermatol Surg. 2007. Sep; 33(9). P. 1099–101. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33224.x.
20. Brigitte Dréno, Rino Cerio, Thomas Dirschka, Ignasi Figueras Nart, John T. Lear, Ketty Peris, Andrés Ruiz de Casas, Shaniko Kaleci and Giovanni Pellacani; Progressing Evidence in AK (PEAK) Working Group// A Novel Actinic Keratosis Field Assessment Scale for Grading Actinic Keratosis Disease Severity/ Acta Dermatovenerologica. Vol 97, Issue 9. P. 1108–1113.
21. Quaedvlieg P.J. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? / P.J. Quaedvlieg, E. Tirsi, M.R. Thissen, G.A. Krekels // Eur. J. Dermatol. 2006. Vol. 16, № 4. P. 335–339.
22. Ziegler A. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer / A. Ziegler, A.S. Jonason, D.J. Leffell [et al.] // Nature. 1994. Vol. 372. № 6508. P. 773–776.
23. Orth et al. Viral sequences related to a human skin papillomavirus in genital warts. – Nature. 1978. Vol. 275. P. 334–336.
24. Barr B.B. Papillomavirus infection and skin cancer in renal allograft recipients / B.B. Barr, E.C. Benton, K. McLaren [et al.] // Lancet. 1989. Vol. 2, № 8656. P. 224–225.
25. Harwood C., Proby C. Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. Current Opinion in Infectious Diseases. 2002. May. 15(2). – P. 101–114.
26. Jackson S. Storey A. E6 proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. Oncogene. 2000. Jan 27. 19(4). P. 592–598.
27. McBride P. Sun-Related Factors, Betapapillomavirus,and Actinic Keratoses. Arch Dermatol. 2007. Vol. 143(7). P. 862–868.
28. Braakhuis B. et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. Cancer Res. 2003. Apr 15. Vol. 63(8). P. 1727–1230.
29. Mittelbronn M.A. et al. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. – Int J Dermatol. 1998. Sep. 37(9). P. 677–681. doi: 10.1046/j.1365-4362.1998.00467.x.
30. Ashton Kevin J. et al. Chromosomal aberrations in squamous cell carcinoma and solar keratoses revealed by comparative genomic hybridization. Arch Dermatol. 2003. Jul. 139(7). P. 876–882. doi:10.1001/archderm.139.7.876.
31. Berman B. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation / B. Berman, C.J. Cockerell // J. Am. Acad. Dermatol. 2013. Vol. 68, № 1, suppl. 1. P. S10–S19.
32. Wang L., Eng W., Cockerell C.J. Effects of ultraviolet irradiation on inflammation in the skin. Adv Dermatol. 2002. 18. P. 247–286.
33. Bowden G.T. Prevention of non-melanoma skin cancer by targeting ultraviolet-B-light signalling. Nat Rev Cancer. 2004. Vol. 4. P. 23–35.
34. Zheng Z.S., Chen R.Z., Prystowsky J.H. UVB radiation induces phosphorylation of the epidermal growth factor receptor, decreases EGF binding and blocks EGF induction of ornithine decarboxylase gene expression in SV40-transformed human keratinocytes. Exp Dermatol. 1993. Vol. 2. P. 257–265.
35. Simon M.M., Aragane Y., Schwarz A., Luger T.A., Schwarz T. UVB light induces nuclear factor kappa B (NF kappa B) activity independently from chromosomal DNA damage in cell-free cytosolic extracts. J Investig Dermatol. 1994. Vol. 102. P. 422–427.
36. Engelberg D., Klein C., Martinetto H., Struhl K., Karin M., The UV response involving the Ras signaling pathway and AP-1 transcription factors is conserved between yeast and mammals. Cell. 1994. 77. P. 381–390.
37. Devary Y., Rosette C., DiDonato J.A., Karin M. NF-kappa B activation by ultraviolet light not dependent on a nuclear signal. – Science. 1993. Vol. 261. P. 1442–1445.
38. Heck D.E., Gerecke D.R., Vetrano A.M., Laskin J.D. Solar ultraviolet radiation as a trigger of cell signal transduction. – Toxicol Appl Pharmacol. 2004. Vol. 195. P. 288–297.
39. D'Costa A.M., Robinson J.K., Maududi T., Chaturvedi V., Nickoloff B.J., Denning M.F. The proapoptotic tumor suppressor protein kinase C-delta is lost in human squamous cell carcinomas. – Oncogene. 2006. Vol. 25. P. 378–386.
40. Lee J.S., Park H.S., Yoon H.S., Cho S. Claudin-1 expression decreases with increasing pathological grade in actinic keratosis and may be a marker of high-risk actinic keratosis Journal Clinical and Experimental Dermatology Volume 44 Issue number 5. P. 483–490.
41. Rak J., Yu J.L., Klement G. Oncogenes and angiogenesis:signaling three-dimensional tumor growth. J. Invest. Dermatol.Symp. Proc. 2000. Vol. 5(1). P. 24–33.
42. Miletic H. Anti-VEGF therapies for malignant glioma:treatment effects and escape mechanisms. Expert Opin. 2009. Vol. 13(4). P. 455–468.
43. Rak J., Yu J.L., Klement G. Oncogenes and angiogenesis:signaling three-dimensional tumor growth. J. Invest. Dermatol.Symp. Proc. 2000. Vol. 5(1). P. 24–33.
44. Kavak A. et al. Preliminary study among truck drivers in Turkey: effects of ultraviolet light on some skin entities. J Dermatol. 2008. Mar. Vol. 35(3). P. 146–50. doi: 10.1111/j.1346-8138.2008.00434.x

УДК: 616.516-07-08

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

А.Ш. ИНОЯТОВ, М.М. ДЖАББАРОВ

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

ҚИЗИЛ ЯССИ ТЕМИРАТКИНИНГ ЎЗИГА ХОС КЕЧИШИ

А.Ш. Иноятов, М.М. Джаббаров

Қизил ясси темираткасининг хар хил клиник кўринишиларида, оғиз шиллиқ қаватининг шикастланиш даражалари хам қўшилганда, ушбу дерматозни диагностикаси ва даволашдаги кийинчиликлар келтириб ўтилган.

Калит сўзлар: қизил ясси темиратки, клиника, диагностика.

SUMMARY

FEATURES OF THE COURSE OF LICHEN PLANUS

A.Sh. Inoyatov, M.M. Djabbarov

A variety of clinical manifestations of lichen ruber planus are presented, including lesions of the oral mucosa (OM), which complicate the diagnosis and treatment of this dermatosis.

Keywords: lichen ruber planus, clinic, and diagnostics.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

А.Ш. Иноятов, М.М. Джаббаров

Приводятся разнообразные клинические проявления красного плоского лишая, включая и поражения слизистой оболочки полости рта, затрудняющие диагностику и лечение данного дерматоза.

Ключевые слова: красный плоский лишай, клиника, диагностика.

Красный плоский лишай (КПЛ) рассматривается как хроническое воспалительное, иммуноопосредованное заболевание кожи, слизистых оболочек и ногтевых пластин с характерными клиническими проявлениями, когда в основе дерматоза лежат общебиологические закономерности, присущие всем воспалительным процессам [1, 4, 11, 13, 14, 22]. Этиология и патогенез КПЛ до настоящего времени не установлены [4, 14]. Не вызывает сомнений, что развитие КПЛ обусловлено изменениями генома клеток эпидермиса и как следствие определенными нарушениями их созревания и дифференцировки. Обсуждается связь заболевания с инфекционными (гепатит С и др.), нейрогенными, токсико-аллергическими, вирусными, иммунопатологическими факторами. Наследственная предрасположенность подтверждается связью КПЛ с антигенами гистосовместимости. В частности, с антигеном HLA-DR1 генерализованный КПЛ связан в 80 % случаев, лекарственно-индуцированный – в 56%, локализованный – в 54 %, КПЛ СОПР – в 31 % случаев [10, 12, 17]. Частота КПЛ среди других дерматозов занимает примерно 1–2 %, проявляясь в виде классической или атипичной формах, причем последние создают определенные сложности в диагностике дерматоза. Необходимо особо отметить локализацию КПЛ на слизистой оболочке полости рта (СОПР), характеризующаяся длительным и рецидивирующим течением, а также торпидностью в отношении проводимого лечения [17, 22]. В имеющихся современных классификациях КПЛ учитываются характер, расположение и форма первичного элемента, рассматриваемого дерматоза. Приводятся следующие клинические формы КПЛ: атрофическая, пигментная, гипертрофическая (веррукозная), фолликулярная, пемфигоидная, фолликулярная волосистой части головы, эрозивно-язвенная, гиперкератотическая (роговая), эритематозная, монилиформная (коралловидная), линейная, кольцевидная (цирцинарная), ладонно-подошвенная [2, 3, 8, 9, 18, 19].

Классическая форма КПЛ проявляется типичными папулами полигональной формы, синюшно-красного цвета, в центральной части отдельных папул могут выявляться пупковидные вдавления. На поверхности бляшек выявляется белесоватая исчерченность (сетка Уикхема), которая становится более заметной после смачивания поверхности папул водой или маслом. В прогрессирующую стадию дерматоза возможно появление высыпаний в местах травматизации (положительный симптом Кебнера. Больных беспокоит зуд, который может носить ограниченный, диссеминированный и даже генерализованный характер. Типичная локализация сыпи: сгибательная поверхность запястий и предплечий, поясница, передние поверхности голеней, кожа полового члена и мошонки, а также особо выде-

ляются проявления КПЛ на СОПР [6]. Вся указанная симптоматика дерматоза рассматривается как классическая форма КПЛ, хотя значительную долю занимают так называемые атипичные формы, которые и создают трудности в диагностике и лечении заболевания.

Так, при атрофической форме КПЛ заболевание проявляется образованием экзантем, т.е. пятнами, не выступающими над уровнем кожи, овальной формы и имеющих лиловатый цвет. На поверхности данных пятен могут выявляться более темные вкрапления в центральной части, либо по периферии, а также перламутровые линии на поверхности. При атрофической форме КПЛ обязательно выявляются типичные проявления дерматоза на СОПР. Таким образом, проявления атрофической формы КПЛ проявляются участками атрофии кожи в виде папируса. Следует указать и локализацию атрофической формы КПЛ – это на коже шеи, плечевого сустава и половых органов. При пигментной форме КПЛ, которая была отмечена J.Gougerot термином «лихен без лихена», наблюдаются пятна любой локализации, на фоне которых могут просматриваться мелкие, типичные проявления дерматоза. Проявления на СОПР при пигментной форме бывают представлены обычными высыпаниями по линии смыкания зубов. Особые трудности возникают при диагностике фолликулярной формы КПЛ, так как остроконечные папулы, связанные с фолликулярным аппаратом, напоминают проявления красного волосяного лишая Девержи, отличаясь лишь насыщенно-красной, цианотичной окраской элементов. При данной форме КПЛ возможно развитие поверхностной рубцовой атрофии кожи. При локализации высыпаний фолликулярной формы КПЛ на волосистой части головы могут появляться явления алопеции по типу псевдопеллады. Как известно, такое сочетание рассматривается как синдром Литтла-Лассюэра. Следует указать, что эрозивно-язвенные образования при КПЛ характерны не только в случаях поражения СОПР, но и могут иметь самостоятельный характер, располагаясь на коже голеней. Образовавшиеся эрозивно-язвенные очаги отличаются резкой болезненностью и торпидностью в отношении проводимой терапии. В то время, как при буллезной форме КПЛ, образовавшиеся эрозии довольно быстро эпителизируются. В тех случаях, когда проявления эрозивно-язвенной формы КПЛ сочетается с такими преморбидными состояниями, как гипертоническая болезнь и сахарный диабет, выставляется синдром Потекаева-Гриншпана. Особое место занимает пемфигоидная (пузырная) форма КПЛ, при которой наблюдаются пузырьки или пузыри на папулах или бляшках, а также на эритематозно-измененных участках кожи. Полостные элементы располагаются подэпидермально, после вскрытия которых могут образовываться эрозивные или эрозивно-язвенные очаги поражения [10,18,22]. Наиболее часто из атипичных форм КПЛ встречается гипертрофическая (веррукозная, бородавчатая) форма дерматоза. Образовавшиеся папулы и бляшки на своей поверхности имеют ячеистую поверхность, истыканность «булавкой», розово-красного иногда ливоидного цвета. На некоторых элементах может выявляться незначительное шелушение. Главной отличительной особенностью данной формы КПЛ является наличие выраженного зуда кожи. Одним из вариантов гипертрофической формы КПЛ является так называемая гиперкератотическая (роговая) разновидность дерматоза. В этих случаях формируются своеобразные бляшки, покрытые асбестовидными чешуйками, причем нередко беспокоит интенсивный зуд кожи, что требует порой проведения дифференциальной диагностики с узловатой почесухой, причем общими клиническими признаками для этих дерматозов является: преимущественная локализация процесса на разгибательных поверхностях голеней, в зоне голеностопных суставов; наличие узловатых элементов, покрытых чешуйками или бородавчатую поверхность; многолетнее существование очагов поражений в неизмененном виде; интенсивный мучительный зуд; необычайную резистентность к лечению. В то же время существуют признаки, подтверждающие наличие КПЛ: узловатые элементы, имеют цвет розовато-красный с липидным оттенком; поверхность элементов имеет ноздреватый характер; в зоне регресса развивается гиперпигментация; вокруг узлов выявляются мелкие классические полигональные папулы; гипертрофические проявления практически отсутствуют на коже верхних конечностях; могут выявляться проявления на СОПР [7].

В литературе имеются единичные сведения [9, 22] о существовании эритематозной формы КПЛ, когда на коже лица появляются крупные, диффузного характера, отечные бляшки, имеющих интенсивно розовый, а иногда малиновый цвет. Атипичная эритематозная форма КПЛ впервые была представлена в 1842 году Крокером под названием «lichen erythematosus sine papulis», при которой эритематозные пятна в дальнейшем покрывались пузырями и папулами. Субъективные ощущения выражены. Помимо кожных проявлений, у таких пациентов выявляются признаки эндогенной интоксикации (повышение температуры, общее недомогание и др.), что бывает причиной постановки диагноза – токсикодермии, а иногда эритематозные пятна могут имитировать розовый лишай Жибера. Одним из важных клинических симптомов, характеризующих именно эритематозную форму КПЛ является наличие атрофии кожи, помимо эрозий на СОПР, язв кожи и красной каймы губ, лихорадки и упорного зуда кожи. В некоторых случаях на очагах поражений могут появляться довольно крупные, уплощенные папулы со своеобразной конфигурацей очагов, в виде четок с чередованием мелких папул и гиперпигментаций кожи. Излюбленной локализацией данной формы КПЛ являются кожа шеи,

вокруг локтевых и коленных суставов, живота. Патогистологическая картина эритематозной формы КПЛ демонстрирует типичные для этого заболевания изменения: гипергранулез, гиперкератоз, акантоз и вакуольная дегенерация клеток базального слоя, присутствие гомогенных эозинофильных глыбок (тельца Сиватта), отличаясь наличием выраженного лимфоцитарного инфильтратиа вокруг сосудов и скоплением эозинофилов вокруг них, что не является характерным для типичного проявления КПЛ [2, 5, 15, 16]. Пигментная форма КПЛ характеризуется превалированием темно-коричневой окраски элементов, на фоне которых определяются синюшные узелки, расположенные в устьях волосяных фолликулов, слегка поблескивающие островки, а также элементы типичного КПЛ, в том числе на слизистой оболочке полости рта. Эта форма чаще всего встречается на коже живота, ягодиц, нижних конечностях и требует отличия от регрессирующей стадии классической формы КПЛ, когда гиперпигментация развивается вторично на местах бывших папулезных элементов [16, 18, 21]. Кольцевидная (анулярная, цирцинарная) форма КПЛ встречается примерно у 2–3 % больных указанным дерматозом, причем папулезные высыпания расположены в виде кольцевидных фигур с участком западения в центре. Данная картина может сформироваться несколькими путями. Во-первых, центральная часть крупных бляшек претерпевает процесс обратного развития, атрофируется, западает с сохранением венчика не разрешившегося инфильтрата по периферии. Во-вторых, мелкие папулы сливаются, образуя дуги, гирлянды или замыкаются в кольца, внутри которых сохраняется нормальная кожа. В-третьих, группы обычных папул сливаются в сплошную бляшку, центрально расположенные папулы разрешаются, оставляя после себя пигментацию различной интенсивности. Наиболее часто высыпания локализуются на половых органах, а также в подмышечных и паховых областях, на спине, ягодицах, боковых поверхностях туловища, шее и веках. Они могут быть представлены, как только кольцевидными элементами, так и их сочетанием с типичными полигональными папулами. Данная форма КПЛ отличается упорством течения [6, 10, 20]. С.С. Кряжева и С.В. Вайншельбойм [6] привели клинический случай кольцевидной формы КПЛ, когда на начальных стадиях дерматоза была допущена ошибочная трактовка как розовый лишай или токсикодермии. Первый элемент появился на коже спины в виде небольшой, розоватой слегка шелушащейся бляшки овальной формы, которая при эксцентричном росте приобрела овальную форму. Аналогичные бляшки возникли на других участках спины, плеч и только через некоторое время появилась мелкая папулезная сыпь, характерная для классической формы КПЛ, хотя бляшки начали западать в центральной части с образованием кольцевидной формы элемента. Как указали авторы, такая кольцевидная форма КПЛ несколько необычна, так как обычно указанная форма дерматоза характеризуется лишь группировкой мелких типичных элементов в кольца, дуги и полукольца и локализуются чаще всего на половых органах.

Поражение слизистой оболочки полости рта отмечаются у 35–40% больных КПЛ [1, 4, 14]. Высыпания на СОПР имеют вид древовидных разветвлений, сетевидного, кружевного, кольцевидного рисунков, милиарных папул или бляшек беловато-серого цвета с синеватой или лиловой каймой (сетчатая форма), локализующихся на слизистой оболочке щек, десен, твердого и мягкого неба или в виде пузырей и язв, причиняющих сильную боль (эрозивная форма).

Генитальные поражения чаще сопровождаются зудом (эрозивная, гипертрофическая, папуло-сквамозная формы). У женщин часто поражается вульва, причем (в отличие от склератрофического лихена) с вовлечением влагалища, у мужчин – тело и головка полового члена, причем патологический процесс часто сопровождается присоединением бактериальной и дрожжевой инфекции [3, 10].

Ониходистрофия при КПЛ встречается примерно у 20–25 % пациентов, причем их образование напрямую связано с распространенностью кожно-патологического указанного дерматоза. В некоторых случаях ониходистрофия предшествует высыпаниям на СОПР. Наиболее важным клиническим признаком ониходистрофии при КПЛ является птеригиум, который проявляется крыловидным кожным лоскутом, образующимся по мере роста ногтевой пластинки за счет прочного сращения эпинихиума с истонченной (за счет онихолизиса) ногтевой пластинкой. Неспецифическими проявления ониходистрофии могут быть онихорексис, характеризующийся чередующимися продольными гребешками с трещинами в глубине последних или по типу срединной каналиформной дистрофии Геллера, а также точечные участки помутнения, за счет просвечивания сквозь ногтевую пластинку подногтевых папул красно-фиолетового цвета. Могут встречаться и другие проявления ониходистрофии, например, истончение и разрушение ногтя, его отторжение от ногтевого ложа с атрофией матрикса (анонихия), а также онихошизис (слюдообразное расщепление ногтевой пластинки). У отдельных пациентов, помимо ониходистрофии появляются признаки паронихий, когда вначале появляется гиперемия и инфильтрация заднего ногтевого валика, переходящая на боковые валики, и тем самым захватывает всю фалангу пальца. В области воспаленного валика могут возникать везикулы, мелкие папулы, шелушение, трещины. Из-под воспаленных валиков может появляться серозно-гнойное отделяемое. Наиболее часто ониходистрофия наблюдается у больных с атипичными формами КПЛ [4, 13, 16].

Следует указать, что ранее было проведено исследование [10] 208 больных КПЛ (мужчины – 29 %,

женщины – 71%) в возрасте от 17 до 82 лет. Классическая форма была диагностирована у 77 % пациентов, атипичная – у 23 %. Из атипичных форм наиболее часто выявлялась гипертрофическая (38%), атрофическая (17%), пемфигоидная (11 %), другие атипичные разновидности КПЛ (пигментная, эритематозная, гиперкератотическая и др.) встречались значительно реже (4–9 %).

Высыпания при КПЛ разнообразны и характеризуются большим клиническим полиморфизмом, но и они могут быть идентичными как на СОПР, так и на слизистых половых органов. В этой связи было предложено шесть клинических форм поражения СОПР и красной каймы губ: типичная, гиперкератотическая, экссудативно-гиперемическая, эрозивно-язвенная, буллезная, атипичная.

В некоторых случаях у одного и того больного могут регистрироваться проявления, свойственные для различных форм КПЛ. Так, Е.В.Матушевская и соавт. [8] описали больного, у которого наблюдались высыпания в межъягодичной складке (гипертрофическая форма КПЛ), элементы на слизистой оболочке рта и красной каймы нижней губы – соответственно, как буллезную и экссудативно-гиперемическую формы, а высыпания на коже полового члена как эрозивно-язвенную форму.

Таким образом, клинические варианты течения КПЛ весьма многообразны, когда могут наблюдаться проявления классического КПЛ, наряду с его атипичными формами, что весьма затрудняет диагностику дерматоза. В этих случаях решающим являются данные гистологического исследования, позволяющие выявлять патогмоничные признаки дерматоза. Клинический полиморфизм КПЛ указывает на всю сложность и многогранность патогенетических механизмов дерматоза и выраженность наследственных факторов, что и создает определенные сложности в плане проводимой терапии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беренбейн Б.А. Кожные и венерические болезни. /Под ред. Ю.К. Скрипкина. – Москва. 1995. Т. 2. С. 120–178.
2. Бутов Ю.С., Фролов А.А., Смольянинова В.Т. Клиническая и патогистологическая характеристика некоторых форм красного плоского лишая в процессе лечения. Росс.журн.кож. вен.бол. 2000. № 3. С. 11–18.
3. Гаджимурадов М.Н., Гунашева А.А. Атипичные формы красного плоского лишая: клинические проявления, дифференциальная диагностика, лечение. Клин.дерматол. 2009. № 3. С. 85–90.
4. Довжанский С.И., Слесаренко Н.А. Красный плоский лишай Саратов. 1990. 205 с.
5. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи. / Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А. – Москва. 2004. С. 354–355.
6. Кряжева С.С., Вайншельбойм С.В. Случай сочетания необычной кольцевидной и типичной форм красного плоского лишая. Росс.журн. кож.вен.бол. 2005. № 1. С. 28–30.
7. Кряжева С.С., Снарская Е.С. Узловатая почесуха, имитирующая бородавчатую форму красного плоского лишая. Росс. журн. кож. вен.бол. 2006. № 5. С. 27–29.
8. Матушевская Е.В., Богуш И.Г., Нажмутдинова Д.К., Жомова Т.В., Сабирова Л.М. Сочетание клинических форм красного плоского лишая у одного больного. Вестн. дерматол. 2003. № 4. С. 46–47.
9. Молочков В.А., Снарская Е.С., Кряжева С.С. Эритематозная форма красного плоского лишая. Росс.журн.кож.вен.бол. 2006. № 5. С. 41–44.
10. Молочков В.А., Прокофьев А.А., Переверзева О.Э., Бобров М.А. Клинические особенности различных форм красного плоского лишая. Росс.журн.кож.вен.бол. 2011. № 1. С. 30–36.
11. Романенко И.М., Кулага В.В. Афонин С.Л. Лечение кожных и венерических болезней. Руководство для врачей. Москва. 2006. С. 431–437.
12. Симонова А.В., Хамаганова И.В., Нажмутдинова Д.К. Красный плоский лишай: паерспективы нового подхода к терапии и прогнозу. Росс. журн.кож.вен.бол. 2010. № 3. С. 39–41.
13. Стандарт медицинской помощи больным красным плоским лишаем. Клин.лаб.диагностика. 2007. № 4. С. 51–52.
14. Хэбиф Т.П. Кожные болезни. Диагностика и лечение. Москва. 2006. С. 134–137.
15. Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н., Вавилов А.М., Мордовцева В.В. Патоморфология кожи. Москва. 2003. С. 94–100.
16. Boer-Auer A., Lutgerath C. Lichen ruber planus: grundlagen, klinische varianten, histologische besonderheiten und differenzial diagnostic. Hautarzt. 2020. Vol. 71(12). P. 1007–1021.
17. Hamour AF, Klieb H, Eskander A. Oral lichen planus. CMAJ. 2020. № 192(31). P. 892–899.
18. Robles-Mendez J.C., Rizo-Frias P., Herz-Ruelas ME. Lichen planus pigmentosus and its variants. Int J Dermatol. 2018. Vol. 57(5). P. 505–514.
19. Shah R.R., Bhate C., Hernandez A., Ho C.H. Lichen planus pemphigoides: a unique form bullous and lichenoid eruptions secondary to nivolumab. Dermatol Ther. 2022. Vol. 35(5). P. 15432.
20. Sears S., Daftary K., Burch A., Todd P. A case of annular atrophic lichen planus in a child and review of the literature. Pediatr Dermatol. 2021. Vol. 38(5). P. 1283–1287.
21. Sehgal V.N., Verna F., Sharma S. Lichen planus pigmentosus. Skinmed. 2013. Vol. 11(2). P. 96–103.
22. Wagner G., Rose C., Sachse M.M. Clinical variants of lichen planus. J Dtsch Dermatol Ges. 2013. Vol. 11(4). P. 309–319.

УДК:616.5-003.829.85-08-035-036.87

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИТИЛИГО, ПРИЧИНЫ РЕЦИДИВОВ И НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

А.Ш. ИНОЯТОВ, У.Ю. САБИРОВ, Д.Ф. ПОРСОХОНОВА

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

ВИТИЛИГОНИ ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИ, РЕЦИДИВЛАР ВА ҚОНИҚАРСИЗ НАТИЖАЛАР САБАБЛАРИ

А.Ш. Иноятов, У.Ю. Сабиров, Д.Ф. Порсохонова

Беморлар учун витилигони даволаш катта психо-емоционал ва ижтимоий стресс туфайли катта аҳамиятга ега. Шифокорлар фикрича кўп томонлама ва турли хил усуллар мавжуд, аммо улар шифокорлар ва беморларни тўлиқ қондира олмайди. Мақолада биз уларнинг кўпчилигини тасвирлашга ҳаракат қилдик ва уларнинг самарадорлигини тавсифлаб бердик.

Калит сўзлар: витилиго, UVB терапияси, даволаш усуллари.

SUMMARY

WAYS TO TREAT VITILIGO, CAUSES OF RELAPSES AND POOR RESULTS

A.Sh. Inoyatov, U.Y. Sabirov, D.F. Porsokhonova

Treatment of vitiligo for patients is of great importance because of the great psycho-emotional and social stress. In the arsenal of doctors there are multilateral and various methods, but which would fully satisfy doctors and patients have not yet been developed. In the article, we tried to describe most of them and gave a description of their effectiveness.

Keywords: vitiligo, narrow band UVB therapy, treatments.

РЕЗЮМЕ

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИТИЛИГО, ПРИЧИНЫ РЕЦИДИВОВ И НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

А.Ш. Иноятов, У.Ю. Сабиров, Д.Ф. Порсохонова

Лечение витилиго для пациентов имеет огромное значение из-за большого психоэмоционального и социального стресса. В арсенале врачей имеются многосторонние и различные методики, но полностью который удовлетворяли бы врачей и пациентов пока не разработаны. В статье мы попытались описать большинство из них и дали характеристику по результативности.

Ключевые слова: витилиго, узкополосный UVB терапия, лечения.

Проблема лечения витилиго не теряет своей актуальности, несмотря на большое разнообразие предложенных способов. С целью стимуляции меланогенеза было апробировано использование препаратов «меди, железа, экстракта плаценты, допегита, липосомных препаратов с антиоксидантами, силимарина, мелагнина, витамина Д, иммуносупрессантов, симвастатина, гинко-билоба и др» как системно, так и местно, а также в комплексе с физическими методами (ПУВА, фототерапия, в том числе инфракрасное излучение, лазеротерапия), рефлексотерапия, кислород-озонотерапия, ПРП-терапия, дермабразия [1, 2].

Механизм фотохимиотерапии (ФХТ) состоит в возникновении «реакции между молекулами фотосенсибилизирующих средств, которые возбуждаются длинноволновыми ультрафиолетовыми лучами и молекулами мишенями (кератиноциты, меланоциты), итогом является торможение пролиферации клеток базального слоя эпидермиса и клеток Лангерганса, стимуляция меланоцитов в пограничной зоне депигментированных очагов и вокруг волосяных фолликулов» [3, 4]. В тоже время, «не все участки кожи одинаково реагируют на проводимое лечение, так как ПУВА терапия приводит к репигментации в первую очередь очагов поражений на лице, шее, а хуже всего поддаются лечению участки на кистях и стопах; свежие пятна быстрее поддаются репигментации, нежели старые очаги [5], а важным клиническим признаком является наличие на депигментированных пятнах обесцвеченных волос, которые затрудняют репигментацию» [6, 7].

ПУВА терапия псораленом и его производными (метоксален) в комбинации с УФО (320–400 нм) (psoralen+UVA) приводит к тому, что препарат образует ковалентные связи с ДНК, стимулирует выделение фактора роста меланоцитов, вызывает миграцию меланоцитов за счет ММП-2, а также подавляет экспрессию ассоциированных с витилиго антигенов с поверхности меланоцитов [8, 9].

Использование УФО в лечении витилиго проводится с учетом проникающей способности излучения. Средневолновый UVBлучи (280–320 нм) проникают через роговой слой эпидермиса и достигают шиповатого слоя [11]. Длинноволновые UVA (340–400 нм) достигают сосочкового и сетчатого слоев дермы, инфракрасное излучение проникает

до подкожно-жировой клетчатки, вызывая тепловой эффект. Важно то, что глубина проникновения зависит от фототипа кожи и индивидуальных особенностей кожи, обусловленных ее морфофункциональным состоянием. Механизм действия УФО заключается в поглощении ультрафиолетовых лучей внутриклеточной ДНК. Абсорбция ультрафиолета нуклеотидами приводит к образованию фотопродуктов ДНК, в основном пиримидиновых димеров [12, 13]. Терапевтический эффект УФО можно объяснить такими факторами, как иммуносупрессия, изменение экспрессии цитокинов и клеточного цикла [13]. УФО облучение оказывает сильный эффект на синтез меланина, «умеренные дозы UV стимулируют меланогенез через активацию лизосомальных ферментов, расщепляющих пептиды, блокирующие тирозиназу, более интенсивное облучение может привести к прямому повреждению меланоцитов и других клеток кожи». УФО облучение оказывает также непрямое действие, которое выражается в стимулировании образования активных форм кислорода, а эффекты АФК на меланоциты и клеточные элементы кожи могут быть разнообразными – от участия в нормальных физиологических процессах до бластной трансформации и гибели клеток [14]. Следует отметить, что «радикалы кислорода являются слабыми инициаторами процесса трансформации нормальных клеток в опухолевые, но достаточно сильными промоторами этого процесса; доказано, что синглетный кислород способствует трансформации мышиных эмбриональных фибробластов, индуцируемой лучевыми или химическими факторами, а перекись водорода, перекись бензоила и некоторые другие органические перекиси промотируют трансформацию мышиных эпидермальных клеток, инициированную химическими канцерогенами». Эффективность и безопасность фототерапии определяется как параметрами излучения (доза, площадь облучения, число сеансов, длительность курса), индивидуальной чувствительностью и переносимостью у пациента [4, 13].

С учетом возможности развития канцерогенеза в настоящее время разработаны методы микро-фотохимиотерапии витилиго, когда используются ультрафиолетовые лучи Б (УВБ) на аппарате «Bioskin» в диапазоне 300–320 нм с диаметром облучения в 1 см, а также узкополосное UVB излучение с длиной волны 311 нм, которые не вызывает эритемы [15].

Сравнительный анализ ПУВА и узкополосной УФ-терапии показал, что репигментация более 50% была достигнута у 64% пациентов, против 36% при узкополосной УФ-терапии (Yones S.S. 2007). По данным метаанализа, эффективность узкополосной УФО превосходит результаты ПУВА (Bae JM, 2017), тем не менее ПУВА в настоящее время применяется все реже ввиду множества ограничений и побочных действий [16].

В настоящее время используют комбинированные методы, которые позволяют уменьшать суммарную дозу УФО, когда фототерапия сочетается с применением различных препаратов (местно и системно): келлина, экстракта плаценты, Т-активина, кальципотриола, витискина, витаминов-антиоксидантов (Е, С) и др. [7].

Благодаря новым технологиям стало возможным использование действительно селективного электромагнитного излучения – с максимумом эмиссии при определенной длине волны, например, узковолновой УФ-В-терапии с длиной волны 311 нм [17, 18]. Узкополосная УФ-В-терапия 311 нм в настоящее время наиболее предпочтительна, поскольку может применяться и на ограниченных участках кожи, и при обширных нарушениях пигментации [18].

Узкополосный UVB (NB-UVB) терапия сейчас рекомендуется экспертами как терапия первой линии [17,18], в случае локализованного процесса также рекомендуются топические глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина, причем, использование последних при очагах витилиго на лице является предпочтительным. Ингибиторы кальциневрина имеют меньше побочных эффектов в виде атрофии кожи относительно ГКС [19].

Перспективным является использование эксимерного света (excimer laser phototherapy) [20] как индуктора апоптоза Т-лимфоцитов [21, 22].

В комбинированной терапии Европейские рекомендации допускают использование УФ-В-терапии совместно с такими активными веществами, как псевдокаталаза, витамин Е, витамин С, убихинон, липоевая кислота, каталаза/супероксиддисмутаза, растительными экстрактами гингко билоба и флебодиум золотистый. Это список компонентов, официально признанных эффективными антиоксидантами. По поводу применения псевдокаталазы совместно с УФ-В существует одно описательное исследование, показавшее полную репигментацию на спине и лице у 90 % пациентов с витилиго.

Юсуповой Л.А. и Юнусовой Е.И. в комплексном лечении витилиго в комбинации с УФ-В 311 нм три раза в неделю пациенты получали доступную в России форму супероксиддисмутазы в концентрации 50 000 ЕД/г (Витискин) в течение десяти недель. Чтобы исключить взаимодействие активного вещества и УФИ на поверхности кожи, пациентам проводили фототерапию не ранее чем через четыре часа после нанесения местного средства. В результате терапии активность заболевания существенно снизилась. У больных витилиго регистрировалось более раннее начало репигментации кожи в очагах витилиго на стороне с нанесением активного действующего вещества.

Якубовой А. усовершенствован метод лечения витилиго. Метод состоит в том, что дополнительно к стандартной терапии назначается витамин D содержащий препарат Детримакс и комплексный антиоксидант Веторон, а в качестве наружной терапии был использован эксимерный свет 308 нм при ограниченной форме и узкополосная средневолновая УФ-311 нм при распространённой форме витилиго. Применение усовершенствованного метода способствовало сокращению сроков лечения и положительный результат был отмечен у 51,2 % больных.

Перспективны лазеры в комплексе с общим лечением, такие как CO2, YAG:Er 1940 или 2940 нм, наружные препараты содержащие метотрексат, ингибиторы янус-киназы, ингибиторы кальциневрина и др. при лечении витилиго [23, 24].

При использовании фототерапии важно помнить правила, позволяющие снизить долгосрочные риски (в первую очередь снижение канцерогенного эффекта) для UV-терапии: каждый курс терапии не должен быть рассчитан более, чем на 30 сеансов; максимум 1 курс фототерапии в год; необходимость защиты неповрежденных участков (особенно лица) во время проведения сеансов UV-терапии; максимальные количества сеансов в течение жизни для PUVA – 150–200; nbUVB – 300–350 [26].

Хотя местные стероиды широко используются для лечения витилиго (местно в виде крема, внутрикожных инъекций, системно), исследования о системном применении ГКС малочисленны [25]. Пульс терапия относится к методам введения больших (сверх фармакологических) доз лекарственных средств периодически, что позволяет усилить терапевтический эффект и избежать побочных эффектов при длительном применении. Таблетирования мини-пульс терапия (ОМП) «per os», то есть прерывистое введение умеренных доз бетаметазон/дексаметазона было впервые предложено в Индии при витилиго и впоследствии, при других дерматозах [25]. Системные стероиды могут остановить активность заболевания, если они используются в достаточных дозах в течение достаточного периода времени. Как правило, они неэффективны при репигментации стабильного витилиго, более того, побочные эффекты, связанные с длительным ежедневным приемом системных кортикостероидов, могут действовать как средство сдерживания их общего использования. В первых опубликованных исследованиях ОМР при витилиго бетаметазон/дексаметазон назначали в виде однократной пероральной дозы 5 мг 2 дня подряд в неделю. У взрослых, которые не ответили на стандартную дозу кортикостероидов, доза была увеличена до 7,5 мг/день, а затем снижена до 5 мг/день, когда прогрессирование болезни было остановлено. В течение 1–3 месяцев лечения у 89 % пациентов прогрессирование заболевания стабилизировалось, при этом в течение 2-4 месяцев наблюдалась репигментация у 80 % от общей когорты пациентов [25]. Область репигментации продолжала прогрессировать по мере того, как лечение продолжалось, хотя ни у одного пациента не произошло полной репигментации. Radakovic-Fijan и др. использовали мини-пульс терапию дексаметазона по 10 мг/день в два приема 2 раза в неделю в течение длительного времени – до 2 лет [27]. При таком лечении активность заболевания была приостановлена у 88% пациентов с прогрессирующим течением в среднем через 18,2 недели. Побочные эффекты наблюдались у 69% пациентов, включая увеличение веса, бессонницу, возбуждение, угри, нарушения менструального цикла и гипертрихоз [27]. Сывороточный кортизол и уровень кортикотропина снижались на фоне приема ГКС, однако нормализовались перед следующим этапом пульс-терапии. В целом, ОМП с бетаметазоном или дексаметазоном может остановить прогрессирование витилиго. Тем не менее, ОМР не вызывает репигментацию очагов, поэтому должно сочетаться с ФХТ; пока нет данных, подтверждающих, что скорость или величина ответа на фототерапию и фотохимиотерапию у пациентов с генерализованным быстрым распространением витилиго может быть усилена одновременным приемом пероральных кортикостероидов. Это требует дальнейших исследований.

По совокупным литературным данным, витилиго развивается при дизрегуляции врожденной активации меланоцитов в ответ на стресс, инициированный экзогенными и эндогенными стимулами, процесс сопровождается повышением генерации активных форм кислорода, нарушением антиоксидантного гомеостаза, высвобождением меланосомных аутоантигенов, инициацией врожденного и адаптивного иммунитета, выработкой и высвобождением провоспалительных белков и цитокинов, приводящими к дисфункции и гибели меланоцитов через воспалительный каскад. Основную роль в разрушении меланоцитов отводят специфичным цитотоксическим CD8+ Т-клеткам. Они так же способствуют прогрессированию заболеванию за счет местной продукции IFN-γ, выработки IFN-γ-индуцированных хемокинов и дальнейшему рекрутированию Т-клеток в коже. В настоящее время выявлено около 50 генетических локусов, ассоциированных с повышенным риском заболевания.

К сожалению, каждая из теорий развития витилиго, учитывает лишь отдельные стороны патогенеза заболевания, не раскрывая его полностью. Аутоиммунный и полигенный характер витилиго, значимость окислительного стресса в развитии депигментации, доказанные к настоящему времени, предполагают комплексный подход к лечению заболевания. При этом сочетание иммуносупрессии и стимуляции меланогенеза, а также применение антиоксидантной терапии должно быть персонифицировано, учитывая плейотропность действия УФО, АФК, равно как и потенциальные возможности к меланогенезу. До сегодняшнего дня отсутствуют общепризнанные клинико-лабораторно-инструментальные критерии разных форм витилиго, хотя общепризнана необходимость их разработки. Создание универсального индекса при витилиго, позволяющего судить о распространенности, степени, стадии, а также оценить эффективность лечения и прогнозе витилиго не теряет своей актуальности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П. Мультицентровое исследование эффективности комбинированной терапии пациентов с витилиго (узкополосная фототерапия в сочетании с местным антиоксидантом Вити-

скин) // Клиническая дерматология и венерология. 2015. №5. С. 51–57.
2. Волошин Р.Н. Клинико-фармакологические особенности сочетанного лечения витилиго с использованием методов фотохимиотерапии и рефлексотерапии // дисс. д.м.н., – Ростов на Дону. 2006. С. 167.
3. Мызина К.А. Комбинированная фототерапия больных витилиго с учетом клинико-морфофункционального состояния кожи и цитокинового профиля // дисс.к.м.н., Москва. 2018. С. 117.
4. Hamblin M.R., Huang Y.Y. Handbook of photomedicine. – CRC Press. 2014. C. 815.
5. Iacovelli P., A. Filoni, F. Martorina, A. Pacifico, I. Sperduti, A. Taïeb, M. Picardo. Palmoplantar vitiligo: an overlooked entity // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2019. Volume 33, Issue 8.
6. Рёкен М., Шаллер М., Заттлер Э., Бургдорф В. Атлас по дерматологии. 2012. С. 268–269.
7. Alonso-Castro L., Rios-Buceta L., Vano-Galvan S., Moreno C., Soria-Rivas A., Jaen P. Vitiligo in 2 patients receiving vemurafenib for metastatic melanoma // J Am Acad Dermatol. 2013. Vol. 69. e28-e29.
8. Тальникова Е.Е. Витилиго: современные методы терапии (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. Т. 13, №3. С. 668–673.
9. Bhatnagar A., Kanwar A.J., Parsad D., De D. Comparison of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: An open prospective study // J Eur Acad Dermatol Venereol 2007. Vol. 21 (5). P. 638-642.
10. Chen G.Y., Hsu M.M., Tai H.K., Chou T.C., Tseng C.L., Chang H.Y., Lan Das S.S., Pasricha J.S. Treatment of vitiligo // Ind J Dermatol Venereol Leprol. 1992. Vol. 58. P. 315–319.
11. Hamzavi I., Jain H., McLean D., Shapiro J., Zeng H., Lui H. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo, using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. // Arch Dermatol. 2004. Vol. 140. P. 677–683.
12. Fitzpatrick T.B. Mechanisms of phototherapy of vitiligo // Arch Dermatol 1997. Vol. 133. P. 1591–1592.
13. Frisoli M.L., Harris J.E. Vitiligo: Mechanistic insights lead to novel treatments // J Allergy Clin Immunol. 2017 Sep. 140(3):654-662. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.011. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28778794 Review.
14. Sharma S., Parsad D., Bhattacharjee R., Muthu S.K. A prospective right-left comparative study to evaluate the efficacy and tolerability of combination of NB-UVB and topical bimatoprost 0,03% eye drops versus NB-UVB given alone in patients of vitiligo vulgaris // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018. Volume 32, Issue 8. First published: 14 February 2018.
15. Bae J.M., Kim Y.S., Choo E.H., Kim M.Y., Lee J.Y., Kim H.O., Park Y.M. Both cardiovascular and cerebrovascular events are decreased following long-term narrowband ultraviolet B phototherapy in patients with vitiligo: a propensity score matching analysis // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020. Volume 35, Issue 1.
16. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных витилиго // Москва 2013. 56 с.
17. Bae J.M., Kim Y.S., Choo E.H., Kim M.Y., Lee J.Y., Kim H.O., Park Y.M. Both cardiovascular and cerebrovascular events are decreased following long-term narrowband ultraviolet B phototherapy in patients with vitiligo: a propensity score matching analysis // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020. Volume 35, Issue 1.
18. Cavalié M., Ezzedine K., Fontas E., Montaudié H., Castela E., Bahadoran P., Passeron T. Maintenance Therapy of Adult Vitiligo with 0,1% Tacrolimus Ointment: A Randomized, Double Blind, Placebo–Controlled Study // Journal of Investigative Dermatology. 2015. Vol. 35(4). P. 970–974.
19. Noborio R., Nomura Y., Nakamura M., Nishida E., Kiyohara T., Tanizaki H., Morita A. Efficacy of 308-nm excimer laser treatment for refractory vitiligo: a case series of treatment based on the minimal blistering dose // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020. Volume 35, Issue 4, First published: 24 November 2020.
20. Esposito M., Sada R., Costanzo A. Treatment of vitiligo with the 308 nm eximer laser // Clin. Exp. Dermatol. 2004. Vol. 29(2). P. 133–137.
21. Kubelis-López D.E., Zapata-Salazar N.A., Said-Fernández S.L. Updates and new medical treatments for vitiligo (Review) // Published online on: May 25, 2021.
22. Doghaim Noha Nabil 1, Rania Ahmed El-Tatawy 1, Mayada A Ismail 1, Dareen Abdelaziz Mohammed Ali 1, Yasmina Ahmed El Attar 1 Study the effect of erbium: YAG laser plus topical 5-flurouracil in stable vitiligo resistant to NB-UVB phototherapy;нет журнала.
23. Polderman T.J., Benyamin B., de Leeuw C.A. et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies // Nat. Genet. 2015. Vol. 47(7). P. 702–709.
24. Kanwar A.J., Dhar S, Dawn G. Oral minipulse therapy in vitiligo // Dermatology. 1995. Vol. 190. P. 251–252.
25. Van Geel N., Wolkerstorfer A., Ezzedine K., Pandya A.G., Bekkenk M., Grine L., Van Belle S., Lommerts J.E., Hamzavi I., Harris J.E., Eleftheriadou V., Esmat S., Kang H.Y., Kumarasinghe P., Lan C.E., Parsad D., Raboobee N., Flora Xiang L., Suzuki T., Prinsen C.A., Taieb A., Picardo M., Speeckaert R. participants of the Rome International VGICC / VIS Workshop. Validation of a physician global assessment tool for vitiligo extent: Results of an international vitiligo expert meeting // Pigment Cell Melanoma Res. 2019 Sep. Vol. 32(5). P. 728–733.
26. Radakovic-Fijan S., Firnsinn-Friedl A.M., Honigsmann H. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo // J Am Acad Dermatol. 2001. Vol. 44. P. 814–817.

ОБМЕН ОПЫТОМ

УДК:616.517-008.9:612.017.1-085

РОЛЬ СТАТИНОВ В КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

У.Ю. САБИРОВ, Д.В. РАХМАТОВА

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

ПСОРИАЗ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА МЕТАБОЛИК СИНДРОМНИНГ КОРРЕКЦИЯСИ СТАТИНЛАР АҲАМИЯТИ

У.Ю. Сабиров, Д.В. Рахматов

Псориазнинг клиник кўринишида метаболик синдромнинг таъсири адабиётларда ва шахсий текширувларда келтириган. Псориазнинг кечишида статинлар (розувастатин)нинг ижобий таъсири келтириб ўтилди. Бунда метаболик синдромнинг интенсивлигини камайтиши бўлак боғлаш бўлиб, липид алмашинувнинг кўрсаткичлари ва антицитокинлар самарасини нормаллашувни олиб келди.

Калит сўзлар: псориаз, метаболик синдром, клиникаси, даволаш, статинлар, цитокинлар.

SUMMARY

THE ROLE OF STATINS IN THE CORRECTION OF METABOLIC SYNDROME WITH PATIENTS OF PSORIASIS

U.Y. Sabirov, D.V. Rakhmatova

The literature data and own research on the influence of metabolic syndrome on the clinical manifestations of psoriasis is presented. It was highlighted the positive effect of statins (rosuvastatin) on the course of psoriasis was noted, associated with a decrease in the intensity of the metabolic syndrome, normalization of lipid metabolism and anti-cytokine effect.

Keywords: psoriasis, metabolic syndrome, clinic, treatment, statins, cytokines.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ СТАТИНОВ В КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

У.Ю. Сабиров, Д.В. Рахматова

Приводятся литературные данные и собственные исследования по изучению влияния метаболического синдрома на клинические проявления псориаза. Отмечено положительное влияние статинов (розувастатин) на течение псориаза, связанное с уменьшением интенсивности метаболического синдрома, нормализацией показателей липидного обмена и антицитокиновым эффектом.

Ключевые слова: псориаз, метаболический синдром, клиника, лечение, статины, цитокины.

Актуальность**.** В настоящее время псориаз рассматривается как системное заболевание мультифакториальной природы с участием наследственных (60–70 %) и средовых (30–40 %) факторов, когда развивается воспаление, обусловленное активацией клеточного иммунитета [3, 9, 10, 17, 24]. Возникающее хроническое воспаление приводит к значительным иммунологическим нарушениям и развитию метаболического синдрома, что реально может отображаться на клиническом течении псориатического процесса [8, 9, 13, 15, 29]. Необходимо отметить, что метаболический синдром является триггерным фактором не только в отношении псориаза, но и других серьезных заболеваний (сахарный диабет, инфаркт, инсульт), которые формируют коморбидное состояние при данном дерматозе [19, 20, 21, 26].

Впервые о метаболическом синдроме было указано E.Kylin в 1923 году, когда у больного было описано состояние артериальной гипертензии в сочетании с гипергликемией и гиперурикемией [27]. В дальнейших исследованиях полностью утвердилось название метаболического синдрома применительно многих хронических заболеваний [35].

В настоящее время применяются критерии Европейской группы по изучению инсулинорезистентности, модифицированные в 2005 году в Международную диабетическую федерацию,

согласно которой для метаболического синдрома характерно абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин >94 см, у женщин >80 см и любые два из четырех признаков: уровень триглицеридов >155 мг/дл (1,7 ммоль/л) или же проводится гиполипидемическая терапия; холестерин липопротеидов высокой плотности <39/50 мг/дл (1,03/1,29 ммоль/л) для мужчин/женщин, соответственно; АД сист. >130 и/или АД диаст. >85 мм рт.ст.; уровень глюкозы в плазме >101 мг/дл (5,8 ммоль/л).

Согласно современным представлениям, в основе метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность (снижение действия инсулина, направленного на стимуляцию утилизации глюкозы тканями при нормальной концентрации инсулина) с последующим компенсаторным увеличением уровня инсулина в крови (гиперинсулинемия), что вызывает повышение АД за счет повышения активности симпатической нервной системы, гиперволемии, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, сужающих просвет последних, повышения чувствительности сосудов к действию вазоконстрикторов, а также дисфункции эндотелия [34, 35]. Следует указать, что у пациентов, имеющих метаболический синдром, могут поражаться органы-мишени такие, как сердце, почки, периферические и коронарные сосуды, сосуды глазного дна и, естественно, кожные покровы [9, 15, 17, 23, 26].

В доступной литературе имеются единичные данные по изучению метаболического синдрома у больных псориазом. Так, в исследованиях Д. Кауд [9] при обследовании 125 больных псориазом в возрасте 43–65 лет метаболический синдром был установлен в 80,3 % случаев. Было указано, что наличие метаболического синдрома приводит к учащению тяжелых форм псориаза, особенно псориатического артрита [3, 24].

Следует указать, что метаболический синдром является проблемой общесоматической, связанного с такими заболеваниями как сахарный диабет, атеросклероз, ИБС, исследования данного синдрома проводятся в гепатологии, ревматологии и других медицинских дисциплинах [21, 35].

При многих кожных заболеваниях могут наблюдаться нарушения липидного обмена, в частности, при псориазе, которые должны учитываться при проведении соответствующей терапии [6, 14, 16, 18, 22]. Ранее было отмечено, что у больных псориазом в большинстве случаев отмечается повышение содержания холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), что является свидетельством атерогенности при данном дерматозе. За последние годы представления о механизмах атерогенеза существенно расширились. Дислипидемия (ДЛП) диагностируется при нарушениях соотношений в плазме крови одного или нескольких классов липопротеидов, при этом их общее содержание может быть нормальным или повышенным. Наибольшее значение имеет увеличение холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижение ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [18, 19].

Наибольшее значение в развитии атеросклероза имеют ЛПНП (атерогенные ЛП) и ЛПВП (антиатерогенные ЛП). Необходимо отметить, что ЛПНП подвергаются перекисному окислению, активируют моноциты, проникают в субэндотелиальное пространство сосудов, превращаются в макрофаги, а затем в пигментные клетки и играют важную роль в формировании атеросклеротических бляшек. Поэтому ЛПНП являются главной мишенью гиполипидемической терапии. Так, снижение уровня ХС ЛПНП на 1 % снижает риск развития ИБС также на 1 %. ЛПВП осуществляют обратный транспорт ХС из сосудистой стенки и макрофагов в печень. Их уровень в крови обратно коррелирует с риском развития атеросклероза. Поэтому повышение ХС ЛПВП на 1 % снижает риск развития ИБС на 3 % [19].

В литературе имеются сведения о взаимосвязи между ожирением и нарушениями функции кожи (барьерные свойства, функционирование клеточных нарушений и др.), что способствует развитию различных дерматологических заболеваний (псориаз, акантоз nigricans, кератодермии, васкулиты кожи и др.) [38]. Данный факт имеет важное практическое значение, так как при разработке патогенетически обоснованных методов терапии дерматозов обязательно должен учитываться метаболический синдром, ассоциированный с ожирением и инсулинорезистентностью [4, 9, 16]. В этой связи необходимо привести данные некоторых исследователей, которые выявили значительное увеличение частоты сахарного диабета среди больных псориазом. С другой стороны, было отмечено, что среди больных сахарным диабетом частота псориаза составляет 10 %, хотя в популяции – всего 1 % [35]. Имеющиеся иммунный дисбаланс, разнообразные генетические дефекты, многофакторный эндокринологический дисбаланс способны приводить к появлению метаболического синдрома, включая и дерматологические заболевания [4, 19, 17, 32].

В последние годы считается, что при метаболическом синдроме формируется цитокинзависимые патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования таких заболеваний, как гипертоническая болезнь, коронарная болезнь сердца, псориаз, артриты и болезнь Крона [30, 33].

Как известно, разнообразные цитокины имеют важное значение в развитии признаков метаболического синдрома, включая и псориаз. Диапазон влияния цитокинов на метаболизм веществ в целом весьма широк и включает влияние интерлейкинов на регуляцию термогенеза (эндогенный

пирогенал), уровень липидов в крови, стимуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, подавление функции щитовидной железы. Кроме того, интерлейкины обладают такими биологическими свойствами, как влияние на гемопоэз, дифференцировку и созревание В- и Т-лимфоцитов, индуцируют гены различных белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, гаптоглобин, фибриноген и др.). У больных псориазом образуются хронические бляшки, характеризующиеся внутриэпидермальными СД8+клетками и нейтрофилами. Именно внутриэпидермальные изменения, вызванные СД8+ Т-клетками и нейтрофилами, являются ключевыми воспалительными явлениями. Именно данная фаза воспаления сопровождается утончением эпидермиса, васкулярными изменениями и гиперпролиферацией кератиноцитов [9, 36].

При воспалении иммунопатологического характера, свойственный и для псориаза, последовательно секретируются такие цитокины, как ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, причем последний подавляет секрецию ФНО-α и ИЛ-1, а также активирует продукцию печенью белков острой фазы воспаления [30, 32, 33]. В развитии метаболического синдрома у больных псориазом и псориатическим артритом важную роль играет воспалительный процесс [13].

Для успешного лечения больных целесообразно воздействовать на более ранние звенья в цепи: от факторов риска к основным сердечно-сосудистым заболеваниям, их осложнениям. К липидомодифицирующим медикаментозным средствам, исходя из их химического строения, относятся:

Фибраты (фенофибрат, ципрофибрат, гемфиброзил).

Анионобменные смолы (холестипол, холестирамин).

Статины (ловастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин).

Препараты разных химических групп (пробукол, никотиновая кислота, жирорастворимые витамины, антиоксиданты и др.)

В основе гиполипидемического эффекта всех перечисленных препаратов лежит их способность снижать содержание в плазме крови атерогенных липопротеинов очень низкой плотности, ЛПНП и входящих в их состав липидов – ХС и ТГ. На современном этапе развития медицины основным классом липидснижающих препаратов, использующихся при лечении ИБС, являются статины, имеющие существенную доказательную базу [1 ,5, 11, 25].

Статины (ингибиторы редуктазы HMG-CoA) широко применяются для лечения гиперхолестеринемии. Их ингибиторное действие основывается на антагонизме по отношению к редуктазе HMG-CoA, тем самым они уменьшают концентрации липопротеидов низкой плотности в большей степени, чем другие препараты, снижающие уровень холестерина. Кроме того, статины нормализуют концентрацию триглицеридов у больных с гипертриглицеридемией. Статины хорошо переносятся и их применение характеризуется достоверными показателями безопасности. Клинические исследования у больных с ИБС и без нее, с высоким и с нормальным уровнем холестерина неизменно демонстрировали, что статины уменьшают относительный риск тяжелых осложнений ИБС приблизительно на 30 %, при этом абсолютный положительный эффект сильнее выражен в группе больных с повышенным исходным риском. Такой результат объясняется положительным действием на липопротеиды плазмы, на функцию эндотелия, на строение и стабильность бляшек, а также подавлением тромбоза и воспаления. Механизмы, не зависящие от снижения липопротеидов низкой плотности, могут играть важную роль в достижении положительного клинического эффекта при использовании статинов, поэтому врачи рассматривают их не только как лекарственные средства, предназначенные для уменьшения уровня липидов, но и как антиатерогенные средства [1].

Статины различают по способу их получения: симвастатин, ловастатин, правастатин являются природно-синтезированными соединениями, получаемыми из продуктов жизнедеятельности некоторых видов грибов; флувастатин, аторвастатин являются синтезированными препаратами [37]. Статины наиболее эффективно снижают уровень ЛПНП, при этом действие является дозозависимым. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ЛПНП на 6 % («правило шести процентов»). Статины снижают уровень триглицеридов на 10–15 % и повышают уровень ЛПВП на 8–10 %. Особенностью статинов нового поколения (аторвастатин, розувастатин) является то, что они способны снижать уровень ХС у больных с резистентностью к другим гиполипидемическим препаратам. Эти препараты оказывают более выраженный гиполипидемический эффект по сравнению с другими статинами. Кроме того, эффективность аторвастатина и розувастатина связывают с тем, что указанные средства значительно снижают уровень ТГ и лучше повышают уровень ХС ЛПВП [25].

Розувастатин является синтетическим статинов III генерации. Молекула розувастатина гидрофильнее молекул других статинов, высокоселективна к мембранам гепатоцитов и оказывают гораздо более выраженное ингибирующее влияние на синтез ХС ЛПНП, чем другие статины. Выраженный ХС-снижающий эффект розувастатина связан и с продолжительным периодом его выведения, что позволяет длительно блокировать активность ключевого фермента биосинтеза холестерина. Розувастатин – один из немногих

статинов, под влиянием которого активизируется синтез основного белка ЛПВП – аполипопротеина А1: он повышается на разных дозах от 5 до 15 %. Препарат при меняется в дозах 5–20 мг. Стартовая доза – 5–10 мг. Терапевтический эффект розувастатина проявляется в течение 1 недели после начала терапии, через 2 недели лечения достигает 90 %. Максимальное действие препарата регистрируется обычно к 4 недели и поддерживается при постоянном приеме. К этому нужно добавить плейотропные эффекты статинов, в частности возможность воздействия розувастатина на показатели отдельных цитокинов, т.е. медиаторов воспаления [2], а также оказывать иммуномодулирующий эффект [28].

Цель исследования. Разработать метод корригирующей терапии метаболического синдрома у больных псориазом.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 124 больных псориазом (мужчин – 70, женщин – 54) в возрасте от 20 до 55 лет. Наличие метаболического синдрома было установлено у 106 из 124 больных (85,5 %). Были выделены следующие клинические формы псориаза с наличием метаболического синдрома: вульгарная – у 39 (36,8 %) больных, экссудативная – у 19 (17,9 %), артропатическая – 39 (36,8 %), эритродермическая – 9 (8,5 %) больных. Наличие метаболического синдрома подтверждалось наличием дислипидемии, ожирения, повышенного артериального давления, ИБС и сахарного диабета.

Показатели липидного обмена (содержание холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности и др.) определяли на автоанализаторе «Mindray BS-200» (Китай), контрольная группа была представлена 20 практически здоровыми лицами аналогичного возраста.

Для оценки тяжести воспалительного процесса был исследован С-реактивный белок методом иммунофлуоресцентного анализа для CRP и hsCRP (ИФлЛА), позволяющий определять не только общий С-реактивный белок, но и более чувствительный и показательный для воспаления – hsCRP. Данные контрольной группы были следующие: CRP – 18,5±1,1 mg/L; hsCRP – 4,8±0,3 mg/L.

Содержание цитокиновых молекул (ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-α) в сыворотке крови больных псориазом определяли с помощью коммерческих ИФА-тест систем «Вектор-Бест» (Россия) с определением оптической плотности сыворотки на спектрофотометре HIPO-MPP-96 (Biosan, Латвия). Контрольная группа была представлена 20 практически здоровыми лицами, когда значения ИЛ-4 составляли: 1,9±0,25 пг/мл; ИЛ-6 – 2,8±0,1 пг/мл; ФНО-α – 2,4±0,3 пг/мл; ИЛ-17 – 2,5±0,7 пг/мл.

При лечении больных псориазом с целью коррекции метаболического синдрома был использован розувастатин, относящийся к группе статинов в суточной дозировке 20мг препарата. С целью оценки эффективности розувастатина больные псориазом были разделены на II группы: I группа (52 больных, получавших стандартное лечение); II группа (54 больных, получавших дополнительно розувастатин). Стандартное лечение включало в себя применение антигистаминовых, противовоспалительных и десенсибилизирующих средств.

Полученные результаты. Как было указано, из общей выборки больных псориазом наличие метаболического синдрома было выявлено у 106 из 124 пациентов, что составило 85,5 % и структура преморбидных состояний отмечены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика метаболического синдрома у 106 больных псориазом

Преморбидное состояние	Количество больных	%
Дислипидемия	81	76,4
Ожирение	74	69,8
ИБС	32	30,2
Повышение АД	22	20,7
Манифестный СД	23	21,7
Латентный СД	16	15,1

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет.

Нужно отметить, что наличие метаболического синдрома изменяло клиническое течение псориатического процесса. Так, у 77 из 106 (72,4 %) больных псориазом отмечались субъективные ощущения в виде зуда и жжения кожи, порой мучительного характера, что создавало определенные затруднения в плане постановки диагноза. У 30 из 39 (76,9 %) больных с вульгарной формой псориаза высыпания были представлены в виде крупно-бляшечных образований распространенного характера. Обращает на себя внимание тот факт, что метаболический синдром увеличивает риск развития псориатического артрита, который с помощью лабораторно-инструментальных методов был диагностирован у 39 из 10 (36,8 %) пациентов,

что значительно превышает имеющиеся литературные данные по частоте псориатического артрита [3]. Почти у всех больных псориатический процесс постоянно прогрессировал и сроки ремиссии заболевания стали весьма краткосрочными (несколько недель), хотя ранее были весьма продолжительными (месяцы, годы). Нужно подчеркнуть и тот факт, что присоединение метаболического синдрома вызывает появление торпидности в отношении проводимой терапии, когда ранее с успехом применяемые лекарственные средства (антигистаминовые, десенсибилизирующие и др.) уже не оказывали прежнего терапевтического эффекта. В этой связи в анамнезе у всех 9 больных с псориатической эритродермией имеются указания на применение системных кортикостероидных препаратов, которые только усиливали выраженность проявлений метаболического синдрома (повышение АД, нарушения углеводного обмена и др.). У 64 из 106 (79,2 %) больных псориазом наличие метаболического синдрома обуславливало локализацию элементов сыпи в области волосистой части головы и крупных складок кожи.

Таким образом, полученные данные убедительно показывают особенности течения псориатического процесса при наличии метаболического синдрома, что может быть использовано в качестве специальных стигм, на основании которых в комплексную терапию будут вводиться специальные корригирующие средства (статины).

Учитывая выраженность липидных нарушений у больных псориазом, а также метаболический синдром характеризующийся такими критериями, как ожирение и дислипидемия, были проведены исследования отдельных показателей липидного обмена, что нашло свое отображение в приводимой таблице 2.

Таблица 2

Показатели липидного обмена в зависимости от клинической формы псориаза

Показатели липидного обмена	Вульгарная форма (*n*=39)	Экссудативная форма (*n*=19)	Артропатическая форма (*n*=39)	Эритродермическая форма (*n*=9)
ХС К=4,5±0,3 ммоль/л	6,6±0,1*	7,2±0,2*	8,8±0,1*	8,9±0,9*
ТГ К=1,2±0,1 ммоль/л	4,7±0,3*	4,5±0,3*	7,5±0,1**	7,2±0,3**
ЛПВП К=2,4±0,3 ммоль/л	1,4±0,1	1,5±0,2	0,9±0,01*	0,9±0,06*
ЛПНП К=0,7±0,01 ммоль/л	3,7±0,1*	3,9±0,04*	5,5±0,2*	5,9±0,2*
КА К=3,3±0,1	0,38±0,02*	0,38±0,05*	0,16±0,01*	0,15±0,03*

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с данными контрольной группой при p<0,05; ** – p<0,01.

У больных псориазом отмечается достоверное повышение значений ХС и ТГ, а также липопротеидов низкой плотности, которые указывают на выраженность дислипидемиии, находящейся в прямой зависимости от клинической формы дерматоза. Характер атерогенных нарушений указывает на риск развития у данных пациентов различных сердечно-сосудистых заболеваний.

Согласно современным концепциям псориаз должен рассматриваться как воспалительный процесс, интенсивность которого способствует развитию осложненных форм дерматоза, в частности, псориатического артрита. В этой связи и были изучены показатели С-реактивного белка при различных формах псориаза, результаты исследования которых представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели воспаления у больных в зависимости от клинической формы псориаза

Показатели CRP	Вульгарная форма (*n*=39)	Экссудативная форма (*n*=19)	Артропатическая форма (*n*=39)	Эритродермическая форма (*n*=9)
CRP К=18,5±1,1 mg/L	16,5±3,3	18,1±3,7	25,1±1,5*	22,7±3,5*
hsCRP К=4,8±0,3 mg/L	7,7±0,3*	8,1±0,5*	12,5±0,7**	15,1±0,9**

Примечание: * – достоверность различий при p<0,05; ** – при p<0,001.

Как показывают проведенные исследования, при любой форме псориаза отмечается воспалительная реакция, которая лучше всего выявляется по показателю hsCRP, нежели по показателю CRP. Например, при вульгарной и экссудативной формах псориаза показатель CRP не отличается

от данных контрольной группы, в то же время показатель hsCRP при указанных формах дерматоза имеют достоверные различия ($p<0,05$).

В последние годы патогенез псориаза неразрывно связан с экспрессией отдельных цитокинов, что привело к развитию таргетной терапии, т.е. использованию специальных биологических препаратов. В этой связи важное значение имеет изучение уровня различных про- и противовоспалительных цитокинов в процессе любой терапии больных псориазом, для оценки противовоспалительной направленности выбранного лекарственного средства, в частности, статинов. Ниже приводятся данные по уровню основных цитокинов в зависимости от клинической формы псориатического процесса.

Таблица 4

Показатели цитокинового статуса у больных с различными формами псориаза

Показатели цитокинового статуса	Вульгарная форма (*n*=39)	Экссудативная форма (*n*=19)	Артропатическая форма (*n*=39)	Эритродермическая форма (*n*=9)
ИЛ-4 К=1,9±0,25 пг/мл	3,3±0,02*	3,7±0,01*	4,7±0,05*	4,9±0,01*
ИЛ-6 К=2,8±0,1 пг/мл	3,3±0,02	3,9±0,03	5,9±0,04*	5,5±0,02*
ФНО-альфа К=2,4±0,3 пг/мл	6,6±0,03*	6,7±0,02*	7,2±0,01*	7,9±0,02*
ИЛ-17 К=2,5±0,7 пг/мл	4,9±0,03*	4,8±0,01*	6,8±0,01**	6,2±0,04**

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с данными контрольной группы при $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Как видно из представленных данных, у больных псориазом выявлены значительные отклонения со стороны про- и противовоспалительных цитокинов, в особенности по таким цитокинам, как ФНО-альфа и ИЛ-17, причем эти данные находились в определенной зависимости от клинической формы дерматоза.

Всем больным псориазом с наличием метаболического синдрома было проведено комплексное лечение с включением одного из разновидностей статинов – розувастатин (II группа больных псориазом), который применялся в суточной дозировке 20 мг в течение 2 месяцев. Каких-либо побочных явлений от приема розувастатина у больных псориазом не отмечалось. Оценка эффективности проведенной терапии проводилась по окончании приема розувастатина. Результаты лечения больных в обеих группах больных псориазом с наличием метаболического синдрома представлены в таблице 5.

Таблица 5

Эффективность лечения больных псориазом

Результаты лечения	I группа (n=52)	II группа (n=54)
Клиническое выздоровление	8	19
Значительное улучшение	14	24
Улучшение	18	11
Без эффекта	12	-
Обострение	-	-

Как видно из представленных данных, включение в комплексную терапию больных псориазом розувастатина значительно повышает эффективность терапии рассматриваемого дерматоза. Так, клиническое выздоровление у больных II группы превышает аналогичный показатель I группы в 2,4 раза. У больных, получавших стандартное лечение, наблюдалось 12 пациентов, у которых не отмечалось положительной динамики псориатического процесса. В то же время включение розувастатина способствовало коррекции метаболического синдрома и больных без эффекта уже не наблюдалось. Клинические наблюдения убедительно доказывают важность коррекции метаболического синдрома у больных псориазом и целесообразность применения препарата розувастатин.

Проведенные исследования подтвердили возможности плейотропного влияния розувастатина у больных псориазом, так как были выявлены определенные изменения цитокинового статуса в процессе применения статина (розувстатина), что представлено в таблице 6.

Таблица 6

Динамика показателей цитокинового статуса у больных псориазом в процессе коррекции метаболического синдрома

Показатели цитокинового статуса	I группа больных (до лечения)	I группа больных (после лечения)	II группа больных (до лечения)	II группа больных (после лечения)
ИЛ-4 К=1,9±0,25 пг/мл	4,01±0,05	3,11±0,02	4,15±0,01	1,66±0,02*
ИЛ-6 К=2,8±0,1 пг/мл	4,55±0,03	4,12±0,03	4,17±0,03	2,25±0,01*
ФНО-альфа К=2,4±0,3 пг/мл	7,45±0,15	5,65±0,95*	7,22±0,9	3,15±0,45**
ИЛ-17 К=2,5±0,7 пг/мл	5,55±0,17	4,11±0,77	5,75±0,85	3,15±0,15*

Приложение: * – достоверность различий до и после лечения при p<0,05; ** – при p<0,01.

Как видно из приведенных данных включение розувастатина в комплексную терапию больных псориазом приводит к достоверному понижению уровней экспрессии таких цитокинов, как ФНО-альфа и ИЛ-17, которые напрямую связаны с патогенезом рассматриваемого дерматоза. Данный факт является подтверждением терапевтической эффективности именно в группе больных псориазом, получавших розувастатин.

Заключение. Проведенные исследования позволяют выделить особенности клинического течения псориатического процесса при наличии метаболического синдрома. Было отмечено, что на фоне метаболического синдрома псориатические поражения кожи и суставов приобретают выраженный характер, т.е. происходит взаимное отягощение течения болезни. С учетом проведенных исследований в терапии больных псориазом использовались статины (розувастатин), которые способствовали достоверному снижению индекса PASI и нормализации отдельных показателей липидного обмена. Необходимо отметить и антицитокиновый эффект розувастатина, особенно по таким показателям цитокинового статуса, как ИЛ-6 и ФНО-альфа. Выраженный противовоспалительный потенциал розувастатина объясняется его способностью достигать высоких концентраций в системной кровотоке, тогда как другие статины действуют только в печени.

Таким образом, использование статинов, в частности розувастатина, в лечении больных псориазом способствует снижению атерогенных фракций липидов и факторов воспаления (С-реактивный белок), оказывает определенный антицитокиновый эффект (ФНО-альфа). По всей вероятности, не только гиполипидемический эффект, но и плейотропное действие (уменьшение воспаления, улучшение функции эндотелия, нормализация ангиогенеза и др.) статинов способствует стабилизации псориатического процесса.

Важным разделом терапии статинами является приверженность пациентов к проводимой фармакотерапии, которая имеет ключевую роль в достижении целей первичной и вторичной профилактики проявлений метаболического синдрома и его осложнений [12]. Проблема приверженности пациентов к длительной фармакотерапии возникает прежде всего в тех случаях, когда отсутствует ярко выраженная клиническая симптоматика заболевания и имеется необходимость в постоянном, часто на протяжении всей жизни, приеме лекарств. Эти два фактора часто присутствуют одновременно и демотивируют пациента к выполнению рекомендаций врача. Очевидно, что нарушения липидного обмена относятся именно к такой патологии, причем в отличие от артериальной гипертензии или сахарного диабета, при которых подавляющее большинство пациентов имеет возможность самоконтроля соответственно АД и уровня глюкозы крови, в этой клинической ситуации они вынуждены оценивать эффективность проводимого лечения только во время лабораторного обследования.

Сложность решения этой задачи усугубляется еще тем, что сегодня нет достаточно надежного метода, который позволил бы оценивать приверженность к лечению в повседневной практике. В клинических и научных исследованиях иногда используют сложные методы оценки комплаентности, базирующиеся на измерении концентрации препаратов или их метаболитов в крови или моче, а также вместе с тем достаточно надежных методов оценки комплаентности пациента к лекарственной терапии является подсчет использованных таблеток. Приемлемой приверженностью к лечению считается 80–120 %. Однако необходимо помнить, что этот метод позволяет оценивать приверженность количественно, но не доказывает самого факта приема препаратов и соблюдения предписанного режима приема лекарств. Среди факторов, влияющих на комплаентность к лечению, важное место занимает характеристика самого препарата и его упаковки, в том числе и количество таблеток в упаковке. Известно, что все более часто используется упаковка лекарственных препаратов в блистерах с указанием дней недели, что позволяет всегда обратить внимание больного на пропущенную дозу. Одной

из тенденций последнего времени стало увеличение количества таблеток в упаковке до количества, обеспечивающего непрерывный прием препарата в течение почти 3 месяцев против 1 месяца при использовании стандартной упаковки. Необходимо подчеркнуть, что статины служат своеобразной «визитной карточкой» в терапии метаболического синдрома, предотвращая заболевания атеросклеротического генеза [7].

В заключении необходимо отметить, что больные псориазом, независимо от клинической формы, представляют определенный риск в отношении развития заболеваний, основанных на метаболических нарушениях, как сахарный диабет, ИБС и другие серьезные заболевания [31, 39]. В этой связи считаем целесообразным проводить соответствующую коррекцию метаболического синдрома у больных псориазом, что будет, во-первых, улучшать течение псориатического процесса, во-вторых, осуществлять профилактику возможного развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение метаболического синдрома позволит раскрыть новые патогенетические механизмы псориаза, особенно в ассоциации с наиболее экспрессируемыми цитокинами, такими как ФНО-альфа, ИЛ-4, ИЛ-6 и другими, важность которых доказана использованием таргетной терапии данного дерматоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н. Статины – от эффективности к безопасности: фокус на розувастатин. Серце и судини. 2008. № 1. С. 94–104.
2. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов. Российский мед журнал. 2001. № 9. С. 13–14.
3. Бадокин В.В. Псориатический артрит: клиника, диагностика и лечение. Автореф. дисс… д.м.н. – Москва. 2003. 38 с.
4. Баньковская Б.Н. Современные принципы терапии лиц с метаболическим синдромом. Medicus Amicus. 2005. № 5. С. 18–24.
5. Беленков Ю.Н., Сегиенко И.В., Лякишев А.А. Статины в современной кардиологической практике. Москва. 2010. 433 с.
6. Дмитрук В.С., Зуев А.В., Солятова В.М. Изучение липидного спектра кожи у больных псориазом. Клиническая дерматология и венерология. 2011. № 2. С. 25–27.
7. Драпкина О.М., Палаткина Л.С., Зятенкова Е.И. Плейотропные эффекты статинов. Врач. 2012. № 9. С. 5–10.
8. Емченко Я.А., Ищейкин К.Е., Кайдашев И.П., Гайдучак И.Г. Пиоглитазон в лечении больных с коморбидностью псориатической болезни и алиментарного ожирения. Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии. 2021. № 80(1). С. 7–14.
9. Кауд Д. Псориаз и метаболический синдром как факторы взаимного отягощения дисбаланса эндокринной, иммунной систем и цитокинового гомеостаза. Перспективные направления болезньмодифицирующей терапии псориаза. Укр. журн. дерматол. венерол. косметол. 2013. № 49(2). С. 92–97.
10. Копытова Т.В., Химкина Л.Н., Добротина Н.А., Пантелеева Г.А. Особенности метаболических нарушений при хронических распространенных тяжело-протебкающих дерматозах различного генеза (псориаз, атопический дерматит, пузырчатка). Росс. журн. кож. вен. бол. 2012. № 1. С. 30–34.
11. Майрон Д., Фазио С., Мак Р. Современные перспективы применения статинов. Международный медицинский журнал. 2000. № 6. С. 28–34.
12. Недогода С.В., Цома В.В., Ледяева А.А. Как повысить приверженность к терапии статинами и снизить ее стоимость в условиях реальной клинической практики. Росс. мед. журнал. 2010. № 15(29). С. 1912–1915.
13. Попова И.Б., Дудченко Н.А., Артеменко А.Ф. Некоторые аспекты влияния метаболического синдрома у больных псориазом. Укр журн дерматол венерол косметол. 2013. № 2. С. 48–55.
14. Прохоренков В.И., Вандышева Т.М. Липидный обмен при псориазе и методы его коррекции. Вест дерматол. 2002. № 3. С. 17–24.
15. Рахматов А.Б., Рахматов Б.Р. Псориаз – системное заболевание. – Ташкент. 2001. С. 230.
16. Рахматов А.Б., Курбанова Н.К. Аторвастатин в лечении больных псориазом. Информационное письмо. Ташкент. 2004.
17. Рахматов А.Б. Псориатическая болезнь. – Ташкент. 2019. 237 с.
18. Рахматов А.Б. Комплексная терапия больных псориазом. Методические рекоментации. – Ташкент. 2020. С. 20.
19. Российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза». Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 2. С. 35.
20. Химкина Л.Н., Добротина Н.А., Копытова Т.В., Пантелеева Г.А. Метаболические изменения у больных распространенными хроническими дерматозами в процессе длительных динамических наблюдений. Клин дерматол венерол. 2012. № 4. С. 16–21.
21. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва: Медиа-Медика. 2004. 168 с.
22. Ширинский И.В., Баровская Н.А., Леонова М.И. Опыт применения симвастатина при вульгар-

ном псориазе. Вестн дерматол. 2009. № 5. С. 88–92.
23. Donnini S., Finetti F., Lusini L. Divergent effects of quercetin conjugates on angiogenesis. Brit J Nutr. 2006. Vol. 95(5). P. 1016–1023.
24. Gladman D.D. Psoriatic arthritis // Oxford textbook of rheumatology/eds. P.J. Maddison, D.A. Isenberg, P. Woo. New-York: Oxford University Press. 1998. 1071–1084.
25. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses. Amer J Cardiol. 2003. Vol. 92:152–160.
26. Kaplan N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch Inter Med. 1989. Vol. 149. P. 1514–1520.
27. Kylin E. Studien uber das Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamie syndrome. Zentralbl Inn Med. 1923. Vol. 44. P. 105–127.
28. Kwak B., Mulhaupt F., Myit S. Statins as a newly recognized type of immunomodulatory. Nat Med. 2000. Vol. 6. P. 1399–1402.
29. Mallbris L., Granath F., Hamsten A. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. J Amer Acad Dermatol. 2006. Vol. 54. P. 614–621.
30. Naitoh Y., Fucata J., Tominaga T. Interleukin-6 stimulates the srcretion of adrenocorticotroipic hormone in conscious, freely-moving rats. Biochem Biophys Res Commun. 1994. Vol. 155. P. 1459–1463.
31. Neimann A.L., Shin D.B., Wang X. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. J Amer Acad Dermatol. 2006. Vol. 55(5). P. 829–835.
32. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. J Clin Invest. 2004. Vol. 113. P. 1664–1675.
33. Papanicolaou D.A., Pedrides J.S., Tsigos C. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. Amer J Physiol. 1996. Vol. 271(3). P. 601–605.
34. Reaven G.M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988. Vol. 37. P. 595–607.
35. Romano G., Moretti G., Di Benedetto A. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlation. Diabetes Res Clin Pract. 1998. Vol. 39. P. 101–106.
36. Sommer D.M., Jenisch S., Sushan M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. Arch Dermatol Res. 2006. Vol. 298(7). P. 321–328.
37. Yamagata T., Kinoshita K., Nozaki Y. Effects of pravastatin in murine collagen-induced arthritis. Rheumatol Int. 2007. Vol. 27. P. 631–639.
38. Yosipovitch G., DeVore A., Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. J Amer Acad Dermatol. 2007. Vol. 56(6). P. 901–916.
39. Wakkee M., Thio H., Prens E. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. Atherosclerosis. 2007. Vol. 190. P. 1–9.

УДК: 616.5-002:575-053.2(575.1)

РОЛЬ ГЕНА ФИЛЛАГРИНА В МЕХАНИЗМЕ ФОРМИРОВАНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Ш.З. МАВЛЯНОВА, С.Р. МУМИНОВА, Ф.В.АЗИМОВА, Х.М. ЖАФАРОВ

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

ЎЗБЕК ПОПУЛЯЦИЯЛИ БОЛАЛАРДА АТОПИК ДЕРМАТИТНИНГ РИВОЖЛАНИШИ МЕХАНИЗМИДА ФИЛЛАГРИН ГЕНИНИНГ АҲАМИЯТИ

Ш.З. Мавлянова, С.Р. Муминова, Ф.В. Азимова, Х.М. Жафаров

Атопик дерматитнинг патогенезида терининг барьер фаолиятига катта эътибор берилади, яъни – эпидермис оқсилларини назорат қилувчи генларининг аҳамияти каттадир. Мақолада ўзбек популяцияли атопик дерматит (АД) билан касалланган болаларда FLG гени 2282del4 аллелик вариантлари ва генотипларининг ассоциалашган полиморфизми аниқланган.

1 ёши 1 дан 18 ёш гача бўлган жами 57 нафар атопик дерматитли болаларда клиник, иммунологик, молекуляр-генетик текшириш ишлари олиб борилди. Улар орасида қизлар – 28 (49,1 %) ва ўғил болалар – 29 (50,8 %) нафарни ташкил этди.

Молекуляр-генетик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, 2282del4 FLG гениннинг ассоциацияси полиморфизмининг **гетерозиготли вариантлари кўпроқ** – 19,3 % (11/57) **ҳолатда АД болаларда**

аниқланди, назорат соғлом болаларда эса – ушбу генотиплар аниқланмади. ($\chi^2 = 7{,}73$, $P < 0{,}005$; OR = 15,09; 95 % CI 0,86–265,5). Мутантли гомозиготли генотипи 5,3 % (3/57) **ҳолатда кузатилди.** ($\chi^2 = 7{,}73$, $P < 0{,}005$; OR = 3,92; 95 % CI 0,20–78,4).

2282del4 FLG генининг гетерозиготли варианти полиморфизмининг ассоциацияси ўзбек популяцияли болаларда атопик дерматитнинг ривожланиш хавфининг муҳим кўрсаткичи бўлиб аниқланди. ($P < 0{,}005$). FLG гениинг функционал жиҳатдан маъқул бўлган генотиплари патология ривожланишида ишончли ҳимоя белгиси бўлиб ҳисобланди.

(($\chi^2 = 7{,}73$, $R < 0{,}005$; OR = 15,09; 95 % CI 0,86–265,5).

Калит сўзлар: атопик дерматит, 2282del4 FLG филлагрин гени, генетика.

SUMMARY

THE ROLE OF THE FILAGGRIN GENE IN THE MECHANISM OF THE FORMATION OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN OF THE UZBEK POPULATION

Sh.Z. Mavlyanova, S.R. Muminova, F.V. Azimova, Kh.M. Jafarov

In the pathogenesis of atopic dermatitis, great importance is attached to the barrier function of the skin – genes encoding proteins of the epidermis and responsible for the formation of the epidermal barrier. The article investigated allelic variants and associations of polymorphism of genotypes 2282del4 of the FLG gene in children with AD in the Uzbek population.

We examined 57 children with atopic dermatitis aged from 1 to 18 years. Among them, girls were 28 (49,1 %) and boys – 29 (50,8 %). All children underwent clinical, immunological and molecular genetic, statistical studies.

An analysis of molecular genetic studies of the distribution frequencies of the association of the 2282del4 genotype polymorphism of the FLG gene showed an increased frequency of detection of the heterozygous variant – in 19,3 % (11/57) of cases, while it was not detected in the control group. ($\chi2 = 7{,}73$, $P < 0{,}005$; OR = 15,09; 95 % CI 0,86–265,5). The homozygous mutant 2282del4 polymorphism of the FLG gene accounted for 5,3 % of cases (3/57), respectively. ($\chi2 = 7{,}73$, $P < 0{,}005$; OR = 3,92; 95 %CI 0,20–78,4).

The heterozygous genotype variant of the 2282del4 polymorphism of the FLG gene is a significant marker of an increased risk of developing atopic dermatitis in children of the Uzbek population ($P < 0{,}005$). The functionally favorable genotype 2282del4 of the FLG gene is a reliable protective marker for the development of pathology ($\chi2 = 7{,}73$, $P < 0{,}005$; OR = 15,09; 95 % CI 0,86–265,5)

Keywords: atopic dermatitis, filaggrin gene, 2282del4 FLG gene, genetics.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ГЕНА ФИЛЛАГРИНА В МЕХАНИЗМЕ ФОРМИРОВАНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Ш.З. Мавлянова, С.Р. Муминова, Ф.В. Азимова, Х.М. Жафаров

В патогенезе атопического дерматита важное значение придается барьерной функции кожи – генам кодирующие белки эпидермиса и ответственные за формирование эпидермального барьера. В статье исследовали аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма генотипов 2282del4 гена FLG у детей с АД узбекской популяции.

Нами обследованы 57 детей с атопическим дерматитом в возрасте от 1 до 18 лет. Среди них девочки составили – 28 (49,1 %) и мальчики – 29 (50,8 %). У всех детей проводили клинические, иммунологические и молекулярно-генетические, статистические исследования.

Анализ молекулярно-генетических исследований частот распределения ассоциации полиморфизма генотипов 2282del4 гена FLG показал повышенную частоту выявляемости гетерозиготного варианта – в 19,3 % (11/57) случаев, тогда как в контрольной группе не выявлено. ($\chi^2 = 7{,}73$, $P < 0{,}005$; OR = 15,09; 95 % CI 0,86–265,5). Мутантный гомозиготный вариант полиморфизма 2282del4 гена FLG составил 5,3 % случаев (3/57) соответственно. ($\chi^2 = 7{,}73$, $P < 0{,}005$; OR = 3,92; 95 % CI 0,20–78,4).

Гетерозиготный вариант генотипов полиморфизма 2282del4 гена FLG является значимым маркером повышенного риска развития атопического дерматита у детей узбекской популяции ($P < 0{,}005$). Функционально благоприятный генотип 2282del4 гена FLG является достоверными протективными маркерами в отношении развития патологии ($\chi^2 = 7{,}73$, $P < 0{,}005$; OR = 15,09; 95 % CI 0,86–265,5).

Ключевые слова: атопический дерматит, ген филлагрина, 2282del4 гена FLG, генетика.

Проблема атопического дерматита до сих пор остается актуальным, в связи с неуклонным ростом среди детского населения, проявлением его во взрослом контингенте, реализуемое в сложном взаимодействии иммунно-генетических, нейроэндокринных нарушений в совокупности с воздействием многочисленных факторов окружающей среды с

преимущественным поражением кожи [6, 10, 11, 13, 14].

Хронизация, частая рецидивность, развитие микст-бактериальной сенсибилизации инвазивно-аллергической формы способствует развитию осложненных форм дерматоза, что снижает качества жизни больного.

В основе развития атопического дерматита лежит генетическая предрасположенность к атопии, характеризующиеся полигенностью – совокупностью генетических факторов, способствующий формированию клинических манифестаций заболевания. Развитие атопии обусловлено участием множества генов, локализованных на разных хромосомах (1q21, 3q15–21, 5q22.1, 13q14, 15q14, 17q21–25, 18q21, 20q13.33) [1–4]. Важнейшим достижением последних десятилетий стал пересмотр роли генетических механизмов в развитии АтД.

В формирование АД важное значение придается барьерной функции кожи – генам кодирующие белки эпидермиса и ответственные за формирование эпидермального барьера [8, 9]. Одним из факторов патогенеза АтД является нарушение функции кожного барьера что способствует проникновению аллергенов через кожу, облегчая их взаимодействие с локальными антиген-презентирующими клетками и последующее развитие сенсибилизации [5, 22, 25, 28].

Исследованиями доказано, что причиной заболевания является нарушение дифференцировки зернистых клеток эпидермиса вследствие мутации гена, ответственного за синтез филлагрина (FLG)., который является основным компонентом естественного увлажняющего фактора кожи [8, 9, 18, 23].

Молекулы филлагрина, располагающие в роговом слое насыщены аргинином, деиминизируются, превращая положительно заряженные аргининовые остатки в нейтральный цитруллин, выходят из связи с кератином и деградируют на составляющие аминокислоты, в том числе пирролидонкарбоксильную и урокаиновую кислоты.

К настоящему времени в многочисленных исследованиях показана взаимосвязь мутаций FLG и развития АтД [16, 18–21, 26, 27].

Barker J.N.W.N., Palmer C.N.A. и соавт (2007), Nomura T., Sandilands A., (2007) Показано, что вероятность наличия у пациентов с АтД конкретной мутации гена FLG в значительной степени определяется принадлежностью больного к той или другой этнической популяции. Например, для европейской популяции из 5 мутаций R501X, 2282del4, R2447X, 3702delG, S3247X в большинстве работ типичны 2 мутации R501X и 2282del4, а для азиатской – 3321delA, S2554X, S2889X и S3296X. По данным Eigenmann, P. (2011) для пациентов с АтД характерен гомозиготный нульгенотип, а гетерозиготный больше характерен для здоровых индивидов.

Практика диктует о необходимости изучения частоты аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма генотипов гена филлагрина у больных АД, проживающие в сухом жарком климате на примере узбекской популяции.

Цель исследования явилась оценка выявляемости аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма генотипов 2282del4 гена FLG у детей с АД узбекской популяции.

Материал и методы исследования. Нами обследованы 57 детей с атопическим дерматитом в возрасте от 1 до 18 лет. Среди них девочки составили – 28 (49,1 %) и мальчики – 29 (50,8 %). У всех детей проводили клинические, иммунологические и молекулярно-генетические, статистические исследования. Диагноз атопического дерматита устанавливали согласно критериям J.Hanifin и G.Rajka (1980), изучение степени тяжести заболевания по индексу SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) (Stalder J.F., Taied A., 1993). Контрольную группу составили 30 здоровых детей соответствующего возраста без атопии.

Молекулярно-генетическое обследование биоматериалов (ДНК) выполняли на базе ООО «Гено-технология». Объектом и предметом исследования явились образцы ДНК беременных, ген филлагрин 2282del4 FLG. Образцы ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови в соответствии с модифицированной методикой. Концентрация и чистота выделенной ДНК оценивались при измерении оптической плотности ДНК-содержащих растворов при длине волны 260 и 280 нм против ТЕ на спектрофотометре NanoDrop 2000 (США).

Генотипирование полиморфизма гена FLG проводили на ПЦР амплификаторе в реальном времени Rotor Gene 6000 Модель 65H0–100 (Австралия), с использованием тест-системы компании «Синтол» Кат. № -NP_555_100_RG (Россия), по инструкции производителя. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «Open Epi 2009, Version 2.3». Частоту вариантов аллелей и генотипов (f)вычисляли по формуле: f = n/2N и f = n/N.

Результаты исследования. По клинической формы среди 57 больных у 14 детей диагностирована – эритематозно-сквамозная форма, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией – 17, экссудативная форма – у 8, лихеноидная – у 11 и пруригинозная форма – у 7 соответственно.

Результаты молекулярно-генетических исследований 2282del4 гена FLG представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота распределения аллельных вариантов и полиморфизма 2282del4 гена FLG у детей с атопическим дерматитом и контрольной здоровой группы

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		норма		мутант		норма		гетерозигот		гомозигот мутант	
		n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
1.	Основная группа *n*=57 (114)	97	85,1	17	14,9	43	75,4	11	19,3*	3	5,3
2	Контрольная группа *n*=30 (60)	60	100			30	100				

n – число обследованных пациентов; **n* – число исследованных хромосом; * – показатель достоверности по отношению к контрольной группы (P<0,05).

Как видно из таблицы, сравнительный анализ частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма 2282del4 гена FLG среди 60 образцов ДНК у 30 здоровых детей в 100 % случаев было выявлено наличие нормального аллеля гена, что составило 100 % случаев (60/60), а в основной группе у 57 детей АД среди 114 образцов ДНК нормальный аллель было определено – в 85,1 % (97/114), что в 1,2 раз было ниже по сравнению с контрольной группой (χ^2=9,92, P<0,002; OR=0,05; 95 %CI 0,0–0,78). Тогда как, мутантный аллель 2282del4 гена FLG в 14,9 % случаев (17/114) было выявлено в основной группе детей с АД, а контрольной группе не определено. (χ^2=9,92, P<0,002; OR=21,7; 95 %CI 1,28–367,8).

Данные, полученные в нашем исследовании, указывают на повышенную ассоциацию между мутантным аллелем полиморфизма 2282del4 гена FLG и атопическим дерматитом, шанс развития которой при наличии данной генетической детерминанты повышается в 21,72 раза (OR=21,72)

Анализ распределения генотипических вариантов полиморфизма 2282del4 гена FLG выявил преобладание гомозиготного генотипа по «дикому» аллелю в группе здоровых детей популяционного контроля – 100 % (30/30), а в основной группе детей с атопическими дерматитом – 75,4 % (43/57) случаев, что в 1,3 раза было ниже по сравнению с контрольной группой. (χ^2=7,73, P<0,005; OR=0,05; 95 %CI 0,0–0,86). Гетерозиготный вариант полиморфизма 2282del4 гена FLG в основной группе детей с АД выявлено – в 19,3 % (11/57) случаев, тогда как в контрольной группе не выявлено. (χ^2=7,73, P<0,005; OR=15,09; 95 %CI 0,86–265,5). Мутантный гомозиготный вариант полиморфизма 2282del4 гена FLG в контрольной группе не выявлено, тогда как в группе детей с АД составило – 5,3 % случаев (3/57) соответственно. (χ^2=7,73, P<0,005; OR=3,92; 95 %CI 0,20–78,4) (табл. 1).

Важным этапом при исследовании полиморфных генов, потенциально ассоциированных с развитием и патогенезом заболеваний, является анализ ожидаемой и наблюдаемой частоты генотипов изучаемых полиморфизмов и соответствия распределения частот равновесию Харди-Вайнберга (ХВ).

Таблица 2

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма 2282del4 гена FLG в основной и контрольной группах

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	Основная группа	Контроль	
Аллель (норма)	97	60	(χ^2=9,92, P<0,002; OR=21,7; 95 %CI 1,28–367,8)
Аллель (мутант)	17	0	
Генотип	43	30	χ^2=7,73, P<0,005; OR=0,05; 95 % CI 0,0–0,86
Гетерозигот	11	0	χ^2=7,73, P<0,005; OR=15,09; 95 % CI 0,86–265,5
Мутантный генотип	3	0	χ^2=7,73, P<0,005; OR=3,92; 95 % CI 0,20–78,4

Таблица 3

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма 2282del4 гена FLG в основной группе детей с атопическим дерматитом

Генотипы	Частота генотипов		χ^2	P
	наблюдаемая	ожидаемая		
Норма	75,44	60,6	0,724	**0,2**
Гетеро	19,3	34,5	0,254	
Мутант	5,3	4,9	0,022	
Всего	100,00	100,00	1,40	

Как следует из таблицы 3, показатели частоты распределения генотипов по РХВ полиморфизма 2282del4 гена FLG в основной группе детей с АД показали, что наблюдаемая частота диких генотипов встречалось в 75,4 %, гетерозиготные генотипы – 19,3 % и мутантные гомозиготные – 5,3 % соответственно, тогда как ожидаемая частота диких генотипов составило – 60,6 %, гетерозиготная – 34,5 %, тогда как мутантные генотипы – 4,9 % соответственно.

Таблица 4

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма 2282del4 гена FLG в контрольной группе здоровых детей

Генотипы	частота генотипов		χ^2	P
	Наблюдаемая	ожидаемая		
Норма	100,0	57,15	0,000	**0**
Гетеро	0	36,8	0,000	
Мутант	0	5,95	0,000	
Всего	100,00	100,00	0,0	

Тогда как в группе контрольных здоровых детей, наблюдаемая частота составило – 100 %, а ожидаемая – 57,15 % случаев. Наблюдаемые варианты гетерезиготного и мутантного гомозиготного частот гена филлагрина составили – о, а ожидаемых – 36,8 % и 5,95 % случаев соответственно. (табл. 4).

Анализ полученных результатов показывает, что распределение всех генотипов полиморфизма 2282del4 гена FLG в группе больных и контроля соответствует РХВ, свидетельствующие об отсутствии влияния систематических или случайных факторов, способных изменить генетическую структуру популяций. Изучение генетической структуры данного маркера, выявило сравнительно высокий уровень ожидаемой гетерозиготности в основной и контрольной группе (34,5 % и 36,8 % соответственно.). В обеих группах показатель D находится левее 0, то есть является отрицательным (D<0). Выявленный факт свидетельствует о более высоких частотах ожидаемых гетерозигот, а не рассчитанных фактически гетерозигот.

При анализе распределения частот встречаемости аллелей и генотипов данного полиморфизма в группе детей с атопическим дерматитом обнаружены достоверные различия по сравнению с группой контроля. Гетерозиготный вариант полиморфизма 2282del4 гена FLG встречался – в 19,3 % (11/57) случаев, тогда как в контрольной группе не выявлено. (χ^2=7,73, P<0,005; OR=15,09; 95 % CI 0,86–265,5). Мутантный гомозиготный вариант полиморфизма 2282del4 гена FLG составил 5,3 % случаев (3/57) соответственно. (χ^2=7,73, P<0,005; OR=3,92; 95 % CI 0,20–78,4).

Распределение частот генотипов данного полиморфизма также выявило достоверные отличия между основной группой и группой сравнения в общей выборке (P<0,05). Выявлены ассоциации «функционально неблагоприятных» гетерозиготных генотипов (χ^2=8,738 P<0,01; OR=15,09; 95 % CI 0,86–265,5) и мутантных гомозиготных генотипов (χ^2=8,78; P<0,01; OR=3,92; 95 % CI 0,2–78,39) с развитием атопического дерматита.

Таким образом, гетерозиготный вариант генотипов полиморфизма 2282del4 гена FLG является значимым маркером повышенного риска развития атопического дерматита у детей узбекской популяции (P<0,005). Функционально благоприятный генотип 2282del4 гена FLG является достоверными протективными маркерами в отношении развития патологии (χ^2=7,73, P<0,005; OR=15,09; 95 % CI 0,86–265,5).

Полученные данные представляют важное значение в плане прогнозирование риска развития атопического дерматита у детей узбекской популяции. Так как определение генотипирова-

ния может быть использовано для выявления детей (в семьях больных), предрасположенных к развитию АтД и проведения целенаправленной первичной профилактики.

Выводы

1. Молекулярно-генетический анализ частот распределения аллелей 2282del4 гена FLG у больных детей с АД показал выявляемость выявляемость дикого аллельного варианта – в 85,1 % (97/114) случаев, тогда как у здоровых детей – 100 % (30/30) соответственно. ($\chi^2 = 9{,}92$, $P < 0{,}002$; OR = 0,05; 95 % CI 0,0–0,78). Тогда как, мутантный аллель 2282del4 гена FLG в 14,9 % случаев (17/114) было выявлено в основной группе детей с АД, а контрольной группе не определено. ($\chi^2 = 9{,}92$, $P < 0{,}002$; OR = 21,7; 95 % CI 1,28–367,8).

2. Гетерозиготный вариант полиморфизма 2282del4 гена FLG встречался – в 19,3 % (11/57) случаев, тогда как в контрольной группе не выявлено. ($\chi^2 = 7{,}73$, $P < 0{,}005$; OR = 15,09; 95 % CI 0,86–265,5). Мутантный гомозиготный вариант полиморфизма 2282del4 гена FLG составил 5,3 % случаев (3/57) соответственно. ($\chi^2 = 7{,}73$, $P < 0{,}005$; OR = 3,92; 95 % CI 0,20–78,4).

3. Гетерозиготный вариант генотипов полиморфизма 2282del4 гена FLG является значимым маркером повышенного риска развития атопического дерматита у детей узбекской популяции ($P < 0{,}005$). Функционально благоприятный генотип 2282del4 гена FLG является достоверными протективными маркерами в отношении развития патологии ($\chi^2 = 7{,}73$, $P < 0{,}005$; OR = 15,09; 95 %CI 0,86–265,5).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимходжаева П.Р., Каримов Х.Я., Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Шамсутдинова Д.Б., Бобоев К.Т. Разработка систем молекулярного тестирования и анализа взаимосвязи полиморфизма –590C>T гена IL-4 с атопическим дерматитом // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2012. № 1. С. 19–21.
2. Брагина Е.Е. Филаггрин и кератины в формировании защитного эпидермального барьера. Обзор / Е.Е. Брагина // Пластическая хирургия и косметология. 2011. № 4. С. 615–659.
3. Варламов Е.Е., Тагирова М.К., Комова Е.Г., Прасолова М.А., Иванов М.К., Сухоруков В.С., Пампура А.Н.– «Клиническое значение мутаций гена FLG у детей с атопическим дерматитом» – Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. № 2. С. 87–91.
4. Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические аспекты атопического дерматита // Медицинская генетика. 2012. № 12. С. 18–26.
5. Киндеева Е.Т., Варламов Е.Е., Пампура А.Н. «Функциональное состояние кожного барьера у детей с атопическим дерматитом». Рос аллергологический журнал. 2013. № 1. С. 52–57.
6. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш., Юнусова З.С., Алимова С.М. Роль полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к аллергическим заболеваниям // Дерматовенерология и эстетическая медицина. Научно-практический журнал. 2016. № 1(29). С. 5–8.
7. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Бобоев К.Т. Патент на изобретение «Способ диагностики степени тяжести клинического течения атопического дерматита», 2017 г. № IAP 05508.
8. Максимов В.Н., Куликов И.В., Семаев С.Е., Максимова Ю.В., Простякова Е.М., Малютина С.К., Ромащенко А.Г., Воевода М.И. Делеция 2282del4 в гене филаггрина в популяции жителей Новосибирска и у больных вульгарным ихтиозом. Медицинская генетика. 2007. № 8. С. 21–23.
9. Максимова Ю.В., Свечникова Е.В., Максимов В.Н., Лыкова С.Г. Мутации в гене филаггрина и атопический дерматит. Клиническая дерматология и венерология. 2014. № 3. С. 58–62.
10. Маннанов А.М. Клинико-иммуногенетический анализ детей, больных атопическим дерматитом узбекской популяции, рождённых условиях панмиксии и инбридинга: Автореферат д-ра мед. наук: 14.00.11./ 1-й ТАШГОСМИ / Маннанов А.М. Ташкент. 2000. С. 31.
11. Мингалиев Р.А., Кудрявцева А.В. «Атопический дерматит у детей как мультифакториальное заболевание, причины возникновения и особенности лечения» // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2017. № 1. С. 8–14.
12. Муминова С.Р. Полиморфизм –590C>T гена IL-4-генетическая детерминанта атопического дерматита // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент. 2013. № 3–4. С. 87–92.
13. Ревякина В.А. «Современные аспекты этиологии, патогенеза и лечения атопического дерматита у детей» // Медицинский совет. 2008. № 1–2. С. 47–50.
14. Фассахов Р.С., Тюрин Ю.А., Решетникова И.Д., Агафонова Е.В., Ризванов А.А., Шарифуллина А.А. – «Полиморфизм toll-подобный клеточных рецепторов tlr2 и tlr4 и уровень цитокинов у больных атопическим дерматитом». Российский Аллергический Журнал. 2017. Т. 14. С. 151–152.
15. Barker J.N.W.N., Palmer C.N.A., Zhao Y. et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. J Invest Dermatol. 2007. Vol. 127(3). P. 564–567.

16. Brown S., Relton C.L., Liao H. et al. Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema: A population-based case-control study. J Allergy Clin Immunol 2008. 121(4). P. 940–946.
17. Eigenmann P.A. Skin barrier defects in atopic dermatitis : new treatments? / P.A. Eigenmann, C. Hauser, M.C. Brüggen // Rev. Med. Suisse. 2011. Vol. 7(321). P. 2453–2456.
18. Ginger R.S., Blachford S., Rowland J., Rowson M., Harding C.R. Filaggrin repeat number polymorphism is associated with a dry skin phenotype. Arch Dermatol Res. 2005. Vol. 297(6). P. 235–241.
19. Guttmacher A.E., Collins F.S., Carmona R.H. The Family History – More Important Than Ever. New Eng J Med. 2004. Vol. 25. P. 2333–2336.
20. 1Jakasa I., Verberk M.M., Esposito M., Bos J.D., Kezic S. Altered penetration of polyethylene glycols into uninvolved skin of atopic dermatitis patients. J Invest Dermatol. 2007. Vol. 127. P. 129–134. 11. Komova E.G., Shintyapina A.B., Makarova S.I. et al. Filaggrin mutations in a Western siberian population and their association with atopic dermatitis in children. Genet Test Mol Biomarkers. 2014. Vol. 18(12). P. 791–796.
21. Mavlyanova Sh, Boboev K., Mullakhanov J. et all. The significance of a polymorphic variant LLE 105VAL of the gene GSTP1 of the enzyme biotransformation of xenobiotics in the mechanism of allergic skin diseases in Uzbekistan.// 26th EADV Congress 13–17 september 2017, Palexpo Geneva, Switzeland
22. Nemoto-Hasebe I., Akiyama M., Nomura T. et al. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. J Invest Dermatol. 2009. Vol, 129(3). P. 682–689.
23. Palmer C.N.A., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-offunction variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet. 2006. Vol. 38(4). P. 441–446.
24. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. Nat Genet. 2007. Vol. 39(5). P. 650–654.
25. Smith FJD, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. Nat Genet. 2006. Vol. 38(3). P. 337–342.
26. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. J Am Acad Dermatol. 2010. Vol. 63(4). P. 607–641.
27. Hanifin M., Rajka N. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Dermatol Venerol. 1980. Vol. 114. P. 146–148.
28. Weidinger S., Illig T., Baurecht H. et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. J Allergy Clin Immunol. 2006. Vol. 118(1). P. 214–219.

АРТРОПАТИЧЕСКИЙ ПСОРИАЗ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ-АЛАНИЯ: ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ

В.Т. БАЗАЕВ, А.А. ДЗИЦЦОЕВА, Л.М. КОБАИДЗЕ

Северо-Осетинская государственная медицинская академия. Россия, г. Владикавказ

РЕЗЮМЕ

АРТРОПАТИЧЕСКИЙ ПСОРИАЗ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ-АЛАНИЯ: ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ

В.Т. Базаев, А.А. Дзиццоева, Л.М. Кобаидзе

Изучена распространенность, заболеваемость и структура клинических форм псориаза в РСО-А. Под наблюдением находилось 43 больных с ПсА, с давностью заболевания от 6 месяцев до 30 лет. Наиболее часто отмечался олигоартрит – у 20 (46,5 %) и ревматоидный артрит – у 11 (25,6 %). Кожные проявления соответствовали средней (36 пациентов) и тяжелой (7) степени тяжести. ГИБП получали 5 пациентов (группа 1), остальные 38 базисные противовоспалительные препараты – метотрексат 15 мг в неделю, фолиевую кислоту и нестероидные противовоспалительные препараты (группа 2), из которых 22 – внутривенную лазеротерапию (группа 3). Результаты лечения показали преимущество у пациентов, получавших также внутривенную лазерную терапию. Основные причины артропатии: не вовремя начатая системная терапия, ее непродолжительный и прерывистый характер. Необходимо начинать системную терапию при первых признаках поражения суставов, даже при отсутствии распространенных поражений кожи.

Ключевые слова: артропатический псориаз, лечение, профилактика.

SUMMARY

ARTHROPATHIC PSORIASIS IN THE REPUBLIC OF NORTH OSSETIA-ALANIA: ISSUES OF THERAPY AND PREVENTION

V.T. Bazaev, A.A. Dziccoeva, L.M. Kobaidze

The prevalence, morbidity and structure of clinical forms of psoriasis in the Republic of North Ossetia-A were studied. The study included 43 patients with PsA, with a disease duration from 6 months to 30 years. Oligoarthritis was most often noted – in 20 (46,5 %) and rheumatoid arthritis – in 11 (25,6 %). Skin manifestation corresponded to moderate (36 patients) and severe (7) severity. 5 patients (group 1) received GIBP, the remaining 38 received basic anti-inflammatory drugs – methotrecxate 15 mg per week, folic acid and non-steroidal anti-inflammatory drugs (group 2), of which 22 – intravenous laser therapy (group 3) The results of treatment showed an advantage in patients receiving laser therapy. The main causes of arthropathy: systemic therapy was not started at due time, its short and intermittent nature. It is necessary to start systemic therapy at the first signs of joint damage, even in the absence of common skin lesions.

Keywords: arthropathic psoriasis, treatment, prevention.

В соответствие с общепризнанным в настоящее время пониманием проблемы, псориаз – это хроническое системное заболевание неизвестной этиологии, предположительно мультифакториальной природы, с доминирующим значением в развитии генетических факторов и дисбалансом иммунной системы, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, проявляющееся поражением кожных покровов, опорно-двигательного аппарата, ногтевых пластинок, различными психологическими расстройствами и т.д.

По данным экспертных оценок псориазом в различных регионах мира страдает до 1–4 % населения. При этом около 20 % больных имеют среднетяжелую или тяжелую степень заболевания, около 30–40 % страдают псориатическим артритом (ПсА). Как правило, в большинстве случаев поражение кожных покровов предшествует развитию патологии опорно-двигательного аппарата. Доказана связь псориаза с метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, что приводит к значительному ухудшению качества жизни больных. Поэтому результат успешной терапии псориаза складывается не только из очищения кожных покровов (PASI ≥75), но и достижения следующих целей: санации поражения опорно-двигательного аппарата и ногтевых пластинок, выявления и коррекции коморбидных состояний и сопутствующих заболеваний, осуществление контроля над ними, удовлетворенности пациента лечением [1, 2].

Несмотря на то, что псориаз известен давно, а внимание, прикованное к данному заболеванию, одно из наиболее преимущественных в дерматологии, накопленный огромный объем сведений о нем не позволяет ответить на ряд вопросов, связанных не только с его этиопатогенезом, но и причиной развития той или иной клинической формы, тех или иных осложнений и коморбидных состояний. Как и не представляется возможным обеспечить пациентов доступными и эффективными средствами терапии, первичной и вторичной профилактики ПсА. В настоящее время нет четких критериев, позволяющих диагностировать патологию суставов псориатического происхождения без имеющейся кожной сыпи. Общепризнанным является то, что в основе развивающихся патологических изменений опорно-двигательного аппарата, как впрочем, и большинства других отклонений у больных псориазом, лежит дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами.

Как известно, объем терапии при псориазе зависит от тяжести заболевания. Согласно Европейскому консенсусу при легкой степени тяжести бляшечного псориаза (BSA (Body Surface Area – площадь пораженной псориазом кожи), PASI (Psoriasis Area and Severity Index – индекс площади поражения и тяжести псориаза), DLQI (Dermatology Life Quality Index – дерматологический индекс качества жизни) ≤10) назначается топическая терапия, при средней или тяжелой степени (BSA, PASI, DLQI > 10) – системная [3, 5].

Целью настоящего исследования явилась оптимизация терапии и профилактики артропатического псориаза в Республике Северная Осетия-Алания (РСО-А). В процессе выполнения поставленной цели было необходимо решить следующие задачи:

– изучить распространенность, заболеваемость и структуру клинических форм псориаза в РСО-А;

– изучить распространенность артропатического псориаза в РСО-А;

– провести метаанализ причин развития ПсА и результатов терапии больных в РСО-А в 2016–2020 гг.

Всего по данным республиканского КВД на начало 2021 г. в РСО-А числилось 1103 больных псориазом, что составляет 157,6 человека на 100000 населения (РФ в 2019 г. – 247,2). Из них псориатическим артритом 66 (6,0 %). В 2020 г. псориаз в республике впервые был выявлен у 156 человек (в 2019 г. – у 191), что составило соответственно 22,3 и 27,3 на 100000 населения (в РФ в 2019 г. – 65,3). Возраст дебюта заболевания 4–56 лет. Медианная величина 16–35 лет – 146 (76,4 %) человек. По половому составу в 2020 г. вновь выявленные пациенты распределились следующим образом: женщин – 74 (47,4 %, мужчин – 82 (52,6 %). Возрастной состав пациен-

тов: 0–7 лет – 4 (2,7 %), 8–17 лет – 23 (14,7 %); 18–30 лет – 72 (46,2 %); 31–40 лет – 31 (19,9 %); 41–50 лет – 24 (15,4 %); 51–60 лет – 4 (2,6 %).

Псориатический артрит диагностирован в 2020 г. у 23 человек (14,7 % от заболевших), в 2019 г. – у 19 (10,0 %). В 2015–2020 гг., по данным республиканского бюро медико-социальной экспертизы, 98 больным псориазом была установлена инвалидность, при этом поражение суставов имелось у всех. Как правило, пациенты не получали постоянную системную терапию по поводу псориаза и ПсА, или получали ее непродолжительными курсами (метотрексат, нестероидные противовоспалительные препараты).

Под наблюдением находилось 43 больных с ПсА, которые получали лечение в Северо-Осетинском республиканском КВД. Мужчин – 19 человек, женщин – 24. Давность заболевания составила от 6 месяцев до 30 лет. Кожные проявления соответствовали средней (36 пациентов) и тяжелой (7) степени тяжести. Диагноз ПсА устанавливался на основании критериев CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis). Все пациенты были консультированы ревматологом.

Наиболее часто у пациентов отмечался (рис. 1) олигоартрит – у 20 (46,5 %) и ревматоидный артрит – у 11 (25,6 %). У большинства пациентов – 35 (81,4 %) человек с ПсА отмечались кожные проявления в виде бляшечного псориаза, у пятерых (11,6 %) наблюдалась каплевидная форма, у 2 (5,6 %) – эритродермическая, у 1 (2,8 %) – генерализованная пустулезная (рис. 2).

Все пациенты перед лечением прошли необходимое обследование, согласно клиническим рекомендациям [4]. Противопоказаний для проведения системной терапии выявлено не было. В качестве коморбидных состояний отмечены (рис. 3): сердечно-сосудистые заболевания – у 15 (34,9 %), болезни ЖКТ – у 12 (27,9 %), метаболический синдром – у 9 (20,9 %), сахарный диабет второго типа – у 4 (9,3 %).

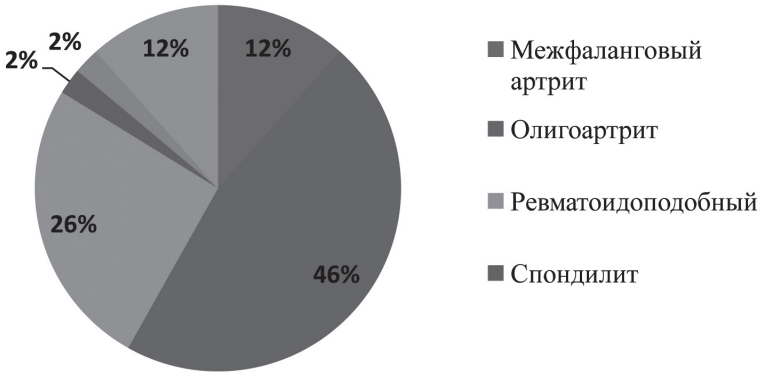


Рис. 1. Клинические формы ПсА в РСО-А

Пять пациентов (группа 1) получали ГИБП: 2 – с эритродермией и генерализованным пустулезным псориазом и ревматоидным артритом получали инфликсимаб, 3 – с бляшечным псориазом, ревматоидным артритом (1 пациент) и межфаланговым артритом (2) – получали нетакимаб. Остальные 38 (33 – бляшечная форма, 5 – каплевидная), базисные противовоспалительные препараты – метотрексат 15 мг в неделю, фолиевую кислоту 5 мг в неделю внутрь и нестероидные противовоспалительные препараты (мовалис) 15 мг в сутки (группа 2). Параллельно с указанным лечением 22 человека получали внутривенную лазеротерапию (группа 3).

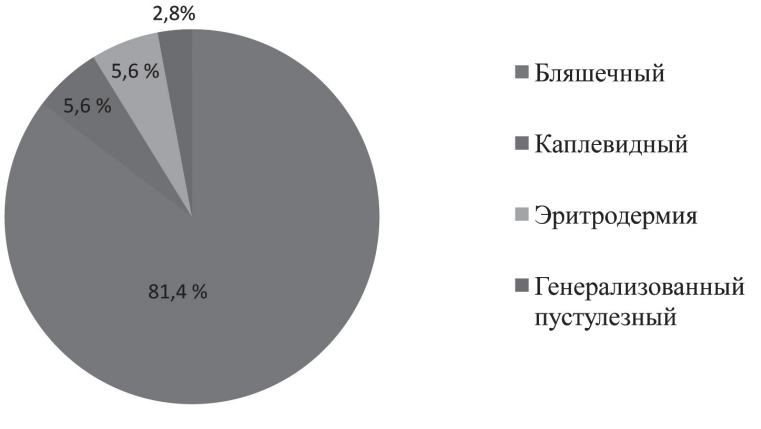


Рис. 2. Клинические формы псориаза у больных ПсА.

Наружное лечение было представлено топическими кортикостероидами и 2–3 % салициловой мазью. Проведенная терапия не вызвала ни у одного пациента осложнений и побочных явлений. Результаты лечения оценивались через 8 и 16 недель: кожный процесс по индексу PASI, степень активности ревматоидного артрита – с учетом индекса DAS-28.

Одна пациентка с бляшечным псориазом и олигоартритом в возрасте 60 лет, у которой был сахарный диабет, на 15 неделе терапии была госпитализирована по поводу двусторонней полисегментарной пневмонии, обусловленной новой Covid-19 инфекцией. Несмотря на проводимую интенсивную терапию на 8 день пребывания в отделении реанимации у больной развился отек легких, в результате которого она скончалась. Причем, псориатические проявления на коже и в суставах пациентки имели положительную динамику.

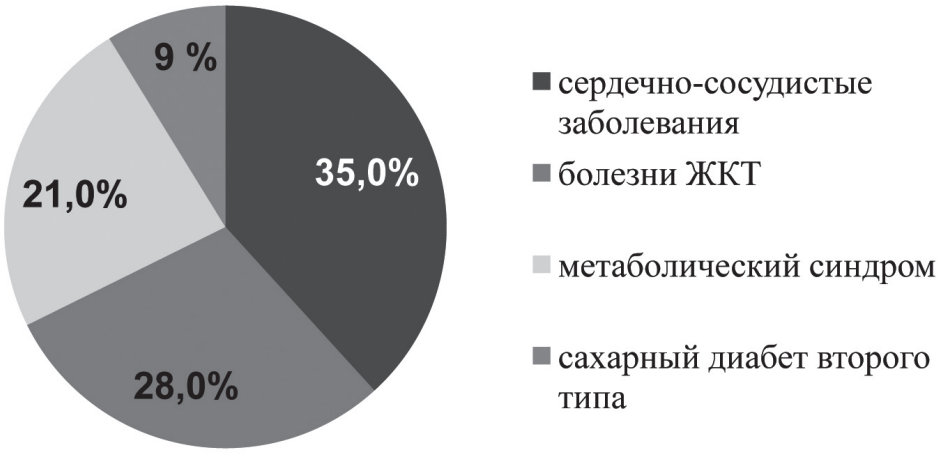


Рис. 3. Коморбидные состояния у больных ПсА в РСО-А.

У 5 пациентов (1 группа), получавших ГИБП (2 – инфликсимаб, 3 – нетакимаб) получен соизмеримый клинический эффект, соответственно, PASI ≥ 75 % через 8 недель, и 90≥ % – через 16 недель; DAS 28 – изменение активности артрита с высокой степени на умеренную (рис. 4).

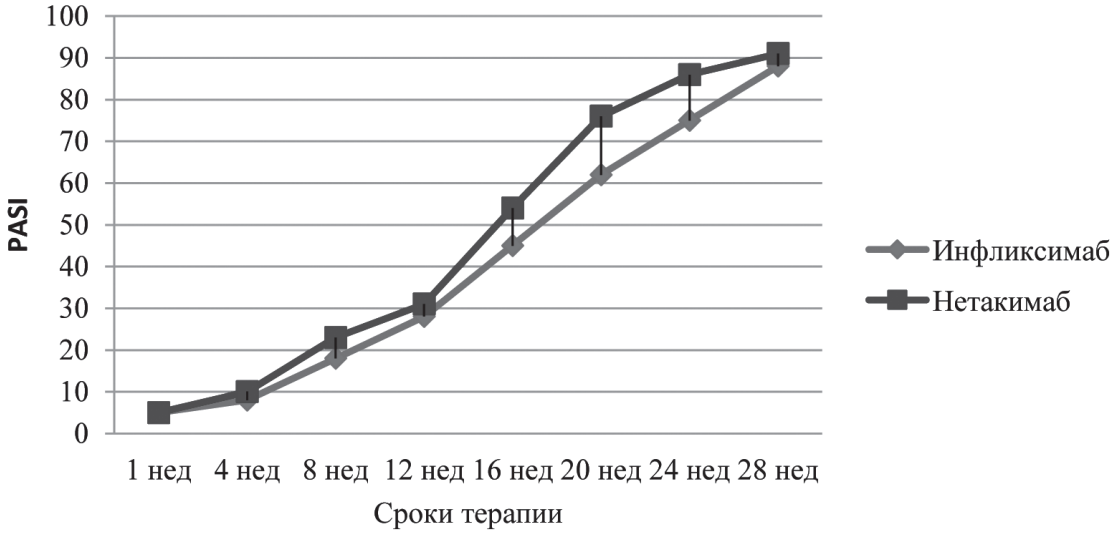


Рис. 4. Результаты лечения больных ПсА ГИБП.

Результаты лечения в 2-ой и 3-й группах имели хорошие показатели (рис. 5), с небольшим преимуществом во 3-й группе, выразившимся в лучшем самочувствии, отсутствии зуда кожи и более продолжительном сне.

Таким образом, результаты лечения больных ПсА во всех группах достигли планируемого эффекта, с некоторым преимуществом у пациентов, получавших также внутривенную лазерную терапию.



Рис. 5. Результаты лечения больных псориазом в группах 2 и 3.

Что касается причин развития артропатии, то основными из них являются: не во время начатая системная терапия, а также непродолжительный и прерывистый ее характер. В единичных случаях ранее проводившаяся системная терапия прерывалась из-за развившихся противопоказаний (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, повышение уровня печеночных трансаминаз и т.д.).

В этой связи, считаем целесообразным начинать системную терапию (метотрексат, ГИБП) при первых признаках поражения суставов, даже при отсутствии распространенных поражений кожи. И продолжать ее необходимо до достижения клинического эффекта и стойкой длительной ремиссии, под строгим физикальным и лабораторным контролем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Глузмин М.И., Кохан М.М., Круглова Л.С., Руднева Н.С., Олисова О.Ю., Соколовский Е.В., Хобейш М.М. Цертолизумаба пэгол: новые возможности терапии среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2019. № 5. С. 50–57.
2. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза среди населения старше трудоспособного возраста и объемы оказываемой специализированной медицинской помощи больным псориазом в Российской Федерации в 2010–2019 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2020. № 96(5). С. 7–18. doi: https://doi.org/10.25208/vdv1171–2020-96-5-07-18.
3. Платонова А.В., Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Псориатическая ониходистрофия: клинические проявления (часть1). Вестник дерматологии и венерологии.2018. № 6. С. 7–13.
4. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е издание, переработанное и дополненное. – М.: Деловой экспресс, 2016. С. 768.
5. Хисматуллина З.Р., Аминева А.М., Курочкин Д.П., Гареева Д.Ф., Загидуллин Н.Ш. Псориаз, псориатический артрит, метаболические нарушения и сердечно-сосудистые заболевания. Что общего? Клиническая дерматология и венерология. 2020. № 19(2). С. 139–147. https://doi. org/10.17116/klinderma202019021139.

УДК: 616.517-002-07

КЛИНИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ CRP У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

А.Б. РАХМАТОВ, Н.А. РАСУЛОВА, Х.Р. ХАЛИДОВА

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

ПСОРИАЗ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА CRPНИ АНИҚЛАШНИНГ КЛИНИК БАҲОСИ

А.Б. Рахматов, Н.А. Расулова, Х.Р. Халидова

158 нафар псориаз билан оғриган беморларда яллиғланиш жараёнларининг яққоллигини аниқлаш мақсадида флуоресцент иммунотаҳлил усуллар CRP ва hs-CRPларнинг миқдорий тест таҳлили ўтказилди, бу эса псориатик жараённинг кечиши корреляцон номутаносиблигини аниқлаш учун, айниқса суяк-бўғим синдроми ва С-реактив оқсил кўрсаткичларининг яхшиланишига ёрдам беради.

Калит сўзлар: псориаз, яллиғланиш, клиника, диагностик.

SUMMARY

CLINICAL VALUE OF DETERMINING CRP IN PATIENTS WITH PSORIASIS

A.B. Rakhmatov, N.A. Rasulova, Kh.R. Khalidova

To establish the severity of the inflammatory response in 158 patients with varios forms of psoriasis, a quantitative test for CRP and hs-CRP was performed using fluorescent immunoassay, which made it possible to establish a correlation between the severity of the psoriatic process, especially osteoarticular syndrome, and CRP indicators.

Keywords: psoriasis, inflammation, clinic, diagnostics.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ CRP У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ»

А.Б. Рахматов, Н.А. Расулова, Х.Р. Халидова

Для установления выраженности воспалительной реакции у 158 больных с различными формами псориаза методом флуоресцентного иммуноанализа был проведен количественный тест на CRP и hs-CRP, что позволило установить корреляционную зависимость между тяжестью псориатического процесса, особенно костно-суставного синдрома, и показателями С-реактивного белка.

Ключевые слова: псориаз, воспаление, клиника, диагностика.

Актуальность. За последнее десятилетие в мире отмечается значительный рост псориаза, заболевания мультифакториальной природы, который имеет важное значение как серьезная и социальная проблема, связанный с поражением суставного аппарата и развитием инвалидности пациентов, тем более, что при псориазе наблюдаются различные преморбидные состояния (сахарный диабет, ожирение и др.), что еще больше затрудняет лечение данной категории больных [6]. По данным ВОЗ популяционная частота псориаза в разных странах колеблется от 1 до 10 %, миллионы людей на земле страдают данным дерматозом, что создает серьезную медико-социальную проблему для дерматологов и врачей других специальностей. Однако, несмотря на широкое распространение псориаза и многочисленность научных исследований по разным аспектам данного дерматоза, до сих пор не сложилось однозначных представлений о патогенезе данного заболевания. Подавляющее число исследователей решающую роль в механизмах псориаза отдает наследственной предрасположенности, а среди провоцирующих факторов указываются травматические, химические, биологические и инфекционные факторы, а также неадаптированное питание, эмоциональный и психогенный стресс. В последние годы отмечается выраженная торпидность в отношении проводимого лечения по поводу псориаза. Несмотря на проводимое лечение, иногда это касается даже кортикостероидных и цитостатических средств, заболевание продолжает прогрессировать, приводя к состояниям вторичной эритродермии или явлениям псориатической артропатии с инвалидизацией пациентов [6]. Распространенность псориаза среди населения, в том числе стойкий рост заболевания, хронически-рецидивирующее течение, развитие резистентности к терапии, снижение качества жизни пациентов требует изучения этиопатогенетических механизмов развития данной проблемы, повышения эффективности диагностических и лечебных мероприятий.

В последние годы представлена новая концепция, согласно которой при метаболическом синдроме формируются цитокинзависимые патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования псориаза. Как известно, разнообразные цитокины имеют важное значение в развитии признаков метаболического синдрома, включая и псориаза [6]. Диапазон влияния цитокинов на метаболизм веществ в целом весьма широк и включает влияние интерлейкинов на регуляцию термогенеза (эндогенный пирогенал), уровень липидов в крови, стимуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, подавление функции щитовидной железы. Кроме того, интерлейкины обладают такими биологическими свойствами, как влияние на гемопоэз, дифференцировку и созревание В- и Т-лимфоцитов, индуцируют гены различных белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, гаптоглобин, фибриноген и др.) [1, 4, 22]. У больных псориазом образуются хронические бляшки, характеризующиеся внутриэпидермальными СД8+ Т-клетками и нейтрофилами. Именно внутриэпидермальные изменения, вызванные СД8+ Т-клетками и нейтрофилами, являются ключевыми воспалительными явлениями. Именно данная фаза воспаления сопровождается утончением эпидермиса, васкулярными изменениями и гиперплазией кератиноцитов [8, 21].

Следует указать, что при воспалении иммунопатологического характера, свойственный для псориаза, последовательно секретируются такие цитокины, как TNF-α, IL-1, IL-6, причем последний подавляет секрецию TNF-α, а также активирует продукцию печенью белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок) [4, 8, 13, 22].

Таким образом, изучение медиаторов воспаления у больных псориазом является весьма перспективным, так как позволит определять тяжесть псориатического процесса, переход в тяжелые формы дерматоза, а также проводить тестирование с целью оценки проводимой терапии больных с указанным дерматозом.

Одним из методов оценки выраженности воспаления является определение С-реактивного белка (СРБ), который относится к числу наиболее изученных биомаркеров [1, 2, 3]. Являясь классическим острофазовым белком, он считается ранним неспецифическим, но чувствительным индикатором воспаления и тканевого повреждения [2]. С момента своего открытия в 1930 году и до конца XX века в фундаментальной и клинической медицине СРБ традиционно позиционировался в качестве маркера бактериальных инфекций, таких как пневмония, абсцесс легкого, эндокардит, остеомиелит, сепсис. СРБ относят к «главным» белкам острой фазы воспаления у человека, так как его уровень возрастает очень быстро (в первые 6–8 часов) и значительно (в 20–100 раз). СРБ известен уже более ста лет и прошел путь от полуколичественнеого до высокоточного определения, являясь золотым стандартом – маркером воспаления. Внедрение в лабораторную практику высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением позволило определять минимальное содержание белка в сыворотке крови (<5 мг/л), которое ранее считалось нормальным, следовым или просто фоновым. Использование указанного метода значительно расширило диагностические возможности биомаркера, которые перестали ограничиваться рамками инфекционных заболеваний. Определение высокочувствительного СРБ нашло свое практическое применение в акушерство-гинекологии [1], ревматологии [10, 12, 20], онкологии [24], урологии [19] и септических состояниях [1, 7, 17, 18]. Особенно актуальным в последние десятилетия стало изучение низкой концентрации СРБ при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе при сердечной недостаточности [2, 9, 14, 16, 21] и атеросклеротическом процессе [5], так как воспалительные изменения эндотелия генерализуются нейтрофилами и такая активация провоспалительных факторов может быть зарегистрирована в системном кровотоке.

Цель исследования. Определить целесообразность изучения концентрации С-реактивного белка при различных формах псориаза.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 158 больных с различными клиническими формами псориаза: обычная – у 52 (32,9 %); экссудативная – у 28 (17,7 %); артропатическая – у 64 (40,5 %); эритродермическая – у 14 (8,9 %) больных. Средний возраст пациентов составлял 35,5±2,7 лет. Давность заболевания составляла 14,1±3,3 лет. Из анамнеза было установлено, что 68 из 158 (43,1 %) больных ранее принимали системные кортикостероидные препараты, включая однократные инъекции дипроспана. Наследственные формы псориаза были установлены у 92 из 158 (58,2 %) больных. Обычная форма псориаза характеризовалась образованием мелко- и крупно-бляшечных высыпаний по всему кожному покрову с характерным шелушением. Как правило, высыпания располагались и на волосистой части головы. При экссудативной форме псориаза на очагах поражений отмечались явления микровезикуляции и образование массивных корок, местами кровянистого характера. Для постановки псориатического артрита использовались не только клинические данные (наличие энтезита, дактилита и др.), но и многочисленные лабораторно-инструментальные методы (УЗИ, рентгенография кистей и стоп, МРТ и др.), в связи с чем и повышалась частота регистрации суставного синдрома. Псориатическая эритродермия характеризовалась генерализованным поражением всего кожного покрова, крупно-пластинчатым шелушением, поражением, как правило, всех ногтевых пластинок и увеличением

периферических лимфатических узлов. Анамнестически было установлено, что причиной развития вторичной эритродермии являлось нерациональное системное (кортикостероидные препараты, особенно инъекции дипроспана, которые пациенты применяли самостоятельно), либо наружное (мази с высоким содержанием салициловой кислоты и др.) лечение.

Finecare CRP – быстрый количественный тест (С-реактивный белок), является флуоресцентным иммуноанализом для количественного определения С-реактивного белка (CRP) и hs-CRP (высокочувствительного С-реактивного белка) в человеческой цельной крови, сыворотке или плазме крови [11, 15, 23]. С-реактивный белок представляет собой кольцевой (кольцевой формы), пентамерный белок, обнаруженный в плазме крови. CRP синтезируется в печени в ответ на факторы высвобождаемых макрофагов и тучных клеток. Это член семейства пентраксиновых белков. CRP повышается в течение двух часов после начала воспаления, вплоть до 50000-кратного, а пики на 48 часов. Его период полураспада 48 час постоянна и поэтому его уровень определяется скоростью выработки и, следовательно, степенью тяжести ускоряющего фактора. Таким образом, CRP является детектором для воспаления, ввиду чего данный показатель используется в основном в качестве маркера воспаления, при определении прогрессирования заболевания или эффективности проводимой терапии [3, 5, 11, 15, 23].

Быстрый количественный тест Finecare CRP основан на флуоресцентной технологии иммуноанализа и использует иммунологический метод «сэндвич», когда пробу помещают в картридж, флуоресцентно-меченный детектор-антитело на мембране связывается с антигеном CRP в образце крови. Образец-смесь мигрирует на нитроцеллюлозной матрице тест-полоски под действием капиллярных сил. Комплексы антитело-детектор и CRP и отдельно фиксированный для анти-CRP антитело, иммобилизуются на тест-полоске [11].

Таким образом, чем больше CRP в образце крови, тем больше комплексов накапливаются на тест-полоске. Интенсивность сигнала флуоресценции антител CRP и hs-CRP, обнаруживаемое при помощи прибора Wondfo Finecare FIA Meter отражается детектором в количественном отношении. Результаты CRP экспресс-теста отображается в мг/л.

Результаты исследования. Проведенные исследования С-реактивного белка указали на прямую зависимость данного показателя воспалительной реакции организма от клинических проявлений псориатического процесса, что представлено в таблице 1.

Таблица 1

Содержание СРБ при различных формах псориаза

Клинические формы	CRP (мг/л)	hs-CRP (мг/л)
Контрольная группа ($n=22$)	2,91±0,02	0,95±0,01
Вульгарная форма ($n=52$)	3,6±0,9	3,7±0,7*
Экссудативная форма ($n=28$)	13,7±0,9**	5,1±0,7**
Артропатическая форма ($n=64$)	64,9±5,2**	7,5±1,2**
Эритродермическая форма ($n=14$)	75,9±3,1**	8,7±1,3**

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с данными контрольной группы при $p<0,05$; ** – достоверность различий по сравнению с данными контрольной группы при $p<0,001$.

Как видно из таблицы 1, значения hs-CRP являются более чувствительными нежели CRP при вульгарной форме псориаза. Так, значения CRP у больных указанных форм практически не отличаются от данных контрольной группы: 3,6±0,9 мг/л и 2,91±0,02 мг/л, соответственно при $p>0,05$, в то время как показатель hs-CRP выявил достоверное повышение значений по сравнению с данными контрольной группы: 3,7±0,7 мг/л и 0,95±0,01, соответственно при $p<0,05$. При тяжелых формах псориаза (артропатическая и эритродермическая) оба показателя С-реактивного белка (CRP, hs-CRP) были повышены по сравнению с данными контрольной группы ($p<0,001$).

Все больные псориазом в зависимости от метода терапии были разделены на II группы: I группа ($n=91$) получала стандартное лечение с включением препарата Эксан; II группа ($n=67$) получала подкожные инъекции биологического препарата (секукинумаб) по 300 мг один раз в неделю в течение первого месяца, а затем один раз в месяц (на курс лечения больные получали 10–15 инъекций секукинумаба).

У больных обеих групп были исследованы показатели С-реактивного белка (CRP, hs-CRP), что нашло свое отображение в таблице 2.

Таблица 2

Динамика показателей СРБ у больных псориазом в зависимости от метода лечения

Обследованные группы	CRP (мг/л)	Hs-CRP (мг/л)
Контрольная группа	2,91±0,02	0,95±0,01
I группа (*n*=91)	40,1±2,5 33,7±7,7*	6,2±1,1 4,6±0,8*
II группа (*n*=67)	41,5±2,9 4,3±0,8**	5,9±0,9 1,25±0,07**

Примечание: в числителе указаны значения до лечения, в знаменателе – после лечения в соответствующих группах.

Как показали проведенные исследования, наиболее выраженное, противовоспалительное действие было установлено у больных псориазом, получавших биологический препарат (секукинумаб), так значения СРБ уменьшались при значениях $p<0,001$. Проведение стандартного лечения также способствовало снижению обоих показателей СРБ при достоверности $p<0,05$.

Обсуждение полученных результатов. Проведенные исследования убедительно подтвердили целесообразность изучения двух показателей СРБ (CRP, hs-CRP) у больных псориазом, значения которых были в прямой зависимости от тяжести патологического процесса, что особенно бьыло выражено у больных с артропатической и эритродермической формами дерматоза. Необходимо учитывать, что при псориатическом артрите могут быть минимальные кожные проявления и костно-суставная симптоматика, что позволяет значения СРБ рассматривать как диагностический маркер, что важно для проведения последующего лечения конкретного пациента. Изучение показателей СРБ в динамике проведенного лечения у больных обеих групп выявил значительный противовоспалительный эффект биологического препарата (секукинумаб), по сравнению со стандартным лечением. Следует указать, что выраженность регресса псориатических элементов находилось в прямой зависимости от снижения содержания СРБ, особенно по показателю hs-CRP.

Заключение. Для оценки выраженности воспалительной реакции у больных псориазом, особенно псориатического артрита (минимальные клинические проявления), необходимо проводить исследования содержания СРБ (CRP, hs-CRP), динамика которого является индикатором эффективности проводимой терапии, в частности, биологического препарата. Значения СРБ могут указывать на сроки клинической ремиссии дерматоза, т.е. прогнозировать дальнейшее течение псориатического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батракова Т.В., Зазерская И.Е., Вавилова Т.В., Кустаров В.Н. Клиническая информативность определения уровня С-реактивного белка в прогнозировании развития послеродового эндометрита. Журнал акушерства и женских болезней. 2020. № 69(2). С. 5–14.
2. Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Петров А.А. Диагностические, клинические и прогностические аспекты определения концентрации С-реактивного белка при хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина. 2018. № 96(3). С. 197–207.
3. Евстафьев С.Е. Связь высокочувствительного С-реактивного белка с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями у лиц трудоспособного возраста. Российский кардиологический журнал. 2021. № 5. С. 74–80.
4. Кантемирова М.Г. Полиморфизм генов интерлейкина-6, сосудистого эндотелиального фактора роста А, СД14, С-реактивного белка, бета-полипептидной цепи фибриногена, ассоциированные с развитием болезни Кавасаки и аневризм коронарных артерий, у детей города Москвы. Педиатрия. 2021. № 100(1). С. 205–214.
5. Пулатова С.Ш. Маркеры воспалительной реакции (С-реактивный белок) при артериальной гипертензии. Инфекция, иммунитет и фармакология. 2017. № 3:167–169.
6. Рахматов А.Б. Псориатическая болезнь. – Ташкент. 2019. 237 с.
7. Шаниева З.А., Аблаева Э.А., Ибадов Р.А. Эффективность мониторинга уровня С-реактивного белка в тактике лечения тяжелых инфекций в ОРИТ. Материалы V съезда анестезиологов-реаниматологов Узбекистана. – Ташкент. 2017. С. 177.
8. Aleem D., Tohid H. Pro-inflammatory cytokines, biomarkers, genetics and the immune system: a mechanistic approach of depression and psoriasis. Rev Colomb Psiquatr. 2018. Vol. 47(3). P. 177–186.
9. Avan A., Tavakoly S., Rahimi H.R. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovas-

cular disease. J Cell Physiol. 2018. Vol. 233(11). P. 8508–8525.
10. Baraliakos X., Szumski A., Koenig A.S. The role of C-reactive protein as a predictor of treatment response in patients with Ankylosing spondylitis. Semin Artrhritis Rheum. 2019. Vol. 48(6). P. 997–1004.
11. Broto M., Galve R., Marco M.P. Sandwich NP-based biobarcode assay for quantification C-reactive protein in plasma samples. Anal Chim Acta. 2017. Vol. P. 992:112–118.
12. D´Cruz L.G., McEleney K.G., Cochrane C. Assessment of a dried blood spot C-reactive protein method to identify disease flares in rheumatoid arthritis patients. Sci Rep. 2020. Vol. 10(1). P. 21089.
13. Del Qiudice M., Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP. Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. Brain Behav Immun. 2018. P. 61–75.
14. Denegri A., Boriani G. High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and its implications in cardiovascular outcomes. Curr Pharm Des. 2021. Vol. 27(2). P. 263–275.
15. Dyer E.M., Waterfield T., Baynes H. How to use C-reactive protein. Arch Dis Child Educ Pract. 2019. Vol. 104(3). P. 150–153.
16. Hofer F., Perkmann T., Gager G., Winter M.P. Comparison of high-sensitivity C-reactive protein vs. C-reactive protein for diagnostic accuracy and prediction of mortality in patients with acute myocardial infarction. Ann Clin Biochem. 2021. Vol. 58(4). P. 342–349.
17. Liu A., Lv H., Tan B., Yang H. Accuracy of the highly sensitive C-reactive protein/albumin ratio to determine disease activity in inflammatory bowel disease. Medicine (Baltimore). 2021. Vol. 100(14):e25200.
18. Luan Y.Y., Yao Y.M. The clinical significance and potencial role of C-reactive protein in chronic inflammatory and neurodegenerative diseases. Front Immunol. 2018. Vol. 9. P. 1302.
19. Ohno Y. Role of systemic inflammatory response markers in urological malignancy. Int J Urol. 2019;26(1). P. 31–47.
20. Pope J.E., Choy E.H. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. Stvin Arthritis Rheum. 2021. Vol. 51(1). P. 219–229.
21. Sajja A., Abdelrahman K.M., Reddy A.S., Dey A.K. Chronic inflammatory in psoriasis promotes visceral adiposity associated with noncalcified coronary burden over time. JCI Insight. 2020. Vol. 5(22). P. 142–534.
22. Smith K.Y., Au B., Ollis L., Schmitz N. The association between C-reactive protein, IL-6 and depression among older adults in the community: a systematic review and meta-analysis. Exp Gerontol. 2018. Vol. 102. P. 109–132.
23. Tang Y., Fung E., Xu A., Lan H.Y. C-reactive protein and ageing. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2017. Vol. 1. P. 9–14.
24. Tavares P., Goncalves D.M., Santos L.L. Revisiting the clinical usefulness of C-reactive protein in the set of cancer cachexia, Porto Biomed J. 2021. Vol. 6(1). P. 123.

УДК: 616.517:615.382-085

ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМОФЕРЕЗА ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЕ ПУСТУЛЕЗНОГО ПСОРИАЗА

Ш.Т. ГАНИЕВА

Центр развития и повышения квалификации медицинских работников;
Кафедра дерматовенерологии и косметологии

ХУЛОСА

ТАРҚАЛГАН ПУСТУЛЕЗ ПСОРИАЗДА ПЛАЗМОФЕРЕЗНИНГ ҚЎЛЛАНИЛИШИ.

Ш.Т. Ганиева

Мақолада замонавий ва жудаям самарали плазмоферез усули ва унинг тарқалган пустулез псориаз касаллигида қўлланилиши ҳақида ёзилган.

Калит сўзлар: дерматология, пустулез псориаз, плазмоферез.

SUMMARY

APPLICATION OF PLASMOPHERESIS IN THE GENERALIZED FORM OF PUSTULOSIC PSORIASIS

Sh. T. Ganieva

In this given characteristic technique, its plasmapheresis and isolation in the generalized form of pustular psoriasis.

Keywords: dermatology, pustular psoriasis, plasmapheresis.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМОФЕРЕЗА ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЕ ПУСТУЛЕЗНОГО ПСОРИАЗА

Ш.Т. Ганиева

В данной дана характеристика методике плазмоферез и исользование его при генерализованной форме пустулезного псориаза.

Ключевые слова: дерматология, пустулезный псориаз, плазмоферез.

Генерализованный пустулезный псориаз (болезнь Цумбуша) – хронический, рецидивирующий иммуноопосредованный дерматоз тяжёлого течения, представляющий опасность для жизни человека. В отличие от вульгарного псориаза, составляющего около 3 % всех кожных заболеваний, пустулёзный псориаз широко не распространён. Он может дебютировать в любом возрасте, но преимущественно возникает в период полового созревания. Пустулёзный псориаз даёт высокую заболеваемость в районах, где употребление в пищу «жирных» продуктов приводит к нарушениям липидного обмена (атерогенный профиль питания).

Клинически проявляется эритемой, на фоне которой высыпает пузырная сыпь, с течением времени превращающаяся в мелкие ярко-розовые пустулы. Высыпания не имеют предпочтения в локализации, сливаются между собой, регрессируя, вскрываясь, шелушась, инфильтрируя поражённые участки кожи.

Единого мнения о причине возникновения и развития заболевания не существует. Известно, что 60 % случаев генерализованный пустулёзный псориаз в возникает у пациентов, уже болеющих вульгарным псориазом, в 40 % – развивается «спонтанно», на фоне полного благополучия. Если причина недуга в первом случае практически ясна – это неадекватная терапия вульгарного псориаза с «перебором» в дозировке и длительности применения цитостатиков, кортикостероидов, топических препаратов, вызывающая своеобразный аллергический контактный дерматит, то со «спонтанным» развитием патологии всё гораздо сложнее. Причина такого дебюта заболевания неизвестна.

Механизм развития не изучен до конца. В настоящее время в дерматологии основными считаются две теории: иммунная и обменная. Современные исследователи полагают, что наиболее вероятен иммунный механизм развития генерализованного пустулёзного псориаза с выраженным генетическим акцентом. Пусковым механизмом являются экзо-эндогенные «провокаторы» (наследственная предрасположенность, стресс, алкоголь, инфекция, лекарство, травма кожи).

Сбой в работе иммунитета происходит на клеточно-гуморальном уровне. В периферической крови нарушается соотношение иммунных комплексов, Т- и В-лимфоцитов, что приводит к сенсибилизации кожи, развитию реакции антиген-антитело. При этом роль антигена начинают играть, в том числе, клетки собственного эпидермиса. Параллельно нарушается внутриклеточная регуляция, вызывая гиперпролиферацию здоровой кожи. Агрессивное изменение поведения кератиноцитов способствует развитию воспаления в дерме, новой активации Т-лимфоцитов, заставляя их заново выполнять роль медиаторов воспаления, пролиферации. Так создаётся порочный круг, определяющий хроническое течение дерматоза.

В основе обменной теории патогенеза генерализованного пустулёзного псориаза лежит дислипидемия: низкий уровень ЛПВП (липопротеинов высокой плотности), высокий – общего холестерина, триглицеридов (ТГ), окисленно модифицированных липидов, ЛПНП (липопротеинов низкой плотности). При этом клетки кожи начинают секрецию специальных белков – цитокинов. В коже усиливаются ферментативные процессы, убыстряется цикл развития эпидермоцитов, активизируется процесс образования гиперкератоза. В пользу обменной теории свидетельствует тот факт, что при генерализованном пустулёзном псориазе выражен метаболический синдром, включающий дислипидемию в качестве основной составляющей.

Единого мнения о классификации генерализованного пустулёзного псориаза нет. Некоторые авторы интерпретируют этот дерматоз, как конструктор, состоящий из 3-х составляющих: пустулёзного псориаза Цумбуша, генерализованного акродерматита Аллопо, герпетиформного импетиго. Однако акродерматит Аллопо, поражающий исключительно конечности, и герпертиформное импетиго, возникающее у беременных, по сути, являются самостоятельными нозологическими единицами. Поэтому, на наш взгляд, классифицировать болезнь Цумбуша можно только с точки зрения стадийности процесса. При этом выделяют следующие стадии заболевания:

- стадия прогрессирования – развитие воспалительного процесса, сопровождающегося высыпанием первичных элементов, зудом, шелушением;
- стационарная стадия – никаких изменений в клинической картине не происходит;
- стадия регресса – финал кожного процесса с регрессом первичных элементов, начина-

ющимся с центра, с исходом в депигментацию.

Для генерализованного пустулёзного псориаза характерно острое начало: высокая температура, лихорадка, озноб, внезапное появление яркой гиперемии в любом месте кожного покрова. Эритематозное пятно горячее на ощупь, сопровождается чувством жжения кожи. Почти сразу же на фоне эритемы возникают первичные элементы воспалительного процесса – мелкие пузырьки, наполненные прозрачным содержимым, которые быстро мутнеют, трансформируясь в пустулы. Элементы сыпи начинают сливаться между собой в очаги псориатического воспаления, где пустулы вскрываются, подсыхают, образуют чешуйко-корки на поверхности элементов, начинают шелушиться. Очаги имеют тенденцию к периферическому росту, о чём свидетельствует яркий воспалительный венчик, лишённый чешуек, по периметру.

Так протекает стадия «созревания», прогрессирования заболевания. Вслед за ней наступает относительный покой. Очаги воспаления приобретают вид бляшек, новых элементов не появляется, кожа инфильтрирована, обильно шелушится. Это – стационарная стадия. Наконец, наступает стадия регресса, когда эритема и инфильтрация заметно уменьшаются, шелушение прекращается, бляшки начинают разрешаться с центра, по периферии возникает псевдоатрофический поясок. Исход регресса – депигментация.

При генерализованной форме пустулёзного псориаза поражаются ногти. Они утолщаются, становятся мутно-жёлтыми, крошатся, ломаются. На ногтевой пластинке появляются мелкие вдавления, ноготь становится похожим на исколотую иголкой пластину, напёрсток. Подногтевое пространство поражается пустулами, величиной с булавочную головку, визуально этот процесс напоминает масляное пятно. Часто происходит полная деформация (онихогрифоз), «растворение» ногтевой пластинки (онихолизис). Волосистая часть кожи головы поражается на «общих основаниях», волосы не изменяются, не выпадают.

От выраженности, скорости распространения патологического процесса зависит степень тяжести генерализованного пустулёзного псориаза, финалом которого может быть летальный исход. В связи с этим очень важным становится прогнозирование течения патологии с помощью PASI – специального индекса, рассчитываемого в баллах (всего 72) с учётом площади поражённой поверхности кожи, степени гиперемии, инфильтрации, шелушения. Тяжёлые формы оцениваются на 50 и более баллов.

Диагноз ставится на основании выявления специфической триады клинических симптомов, которые можно получить на отдельных бляшечных элементах распространённого процесса: стеариновое пятно при поскабливании чешуек на поверхности бляшки, терминальная плёнка под удалёнными чешуйками с проступающим сквозь неё капельным кровотечением. Учитывают симптом «напёрстка» ногтевых пластинок, «масляного пятна» в подногтевом пространстве; появление новых элементов в местах нарушения целостности кожного покрова в результате ссадины или травмы (симптом Кебнера). Дифференцируют генерализованный пустулёзный псориаз с себореей, красным плоским лишаём, розовым лишаём Жибера, нейродермитом, парапсориазом, токсикодермией.

Терапия болезни Цумбуша требует времени, терпения, настойчивости. Необходимо провести симптоматическое, противовоспалительное лечение, подавить пролиферацию с учётом степени тяжести и распространённости процесса. 50-балльные формы (и более) лечат стационарно, подбирая пациентам индивидуальный курс терапии. В лечении используют ретиноиды, иммуносупрессоры (циклоспорин), цитостатики (метотрексат), гепатопротекторы, ингибиторы фосфодиэстеразы (винпоцетин). Показаны плазмаферез, гемосорбция, селективная фототерапия. Купировать процесс полностью нельзя, но добиться длительной ремиссии возможно.

Формы с оценкой менее 50 баллов лечат амбулаторно. Применяют ретиноиды, витаминотерапию (D, C, E), антигистаминные средства (клемастин), седативные препараты, ПУВА-терапию псориаза, гемодез, УФО. Наружно наносят кератолитики, гормональные мази. Показано климатолечение: Мацеста, Нафталан, Мертвое море. Прогноз относительно неблагоприятный, учитывая возможность летального исхода.

В дерматологии плазмаферез применяется для лечения как и многих дерматозов, так и псориаза. При лечение псориаза метод плазмаферез сочетают с медикаментозной терапией – приемом цитостатиков, антигистаминных, кортикостероидных, психотропных и седативных препаратов. Во время одной процедуры происходить очищение около 30 % крови. Плазмаферез при псориазе считается наименее агрессивным и одновременно очень эффективным средством дезинтоксикации плазмы крови.

Методика проведения плазмафереза заключается в следующих манипуляциях:

- пациенту устанавливается тонкий катетер, к которому присоединена одноразовая пластиковая система для внутривенных капельных вливаний;
- далее эта система присоединяется к насосу, принуждающему кровь вместе с патогенными составляющими продвигаться по системе очистки;

- плазма, межклеточная жидкость и сами пораженные клетки фильтруются специальными мембранами, позволяющими максимально сохранить в крови все полезные компоненты и уничтожить патогенные отходы. После фильтрации кровь в очищенном виде возвращается обратно.

Процедура плазмафереза является абсолютно безболезненной и безопасной с точки зрения сохранности крови, так как запрограммированный компьютер, встроенный в аппарат, автоматически определяет необходимый объем плазмы крови и оптимальный режим работы. Курс плазмафереза назначается исключительно врачом и в основном состоит из 3–6 сеансов с перерывом в неделю. Плазмаферез при псориазе используется в случаях запущенных и тяжелых, когда другие методы терапии не дали ожидаемых результатов. Каждый сеанс плазмафереза выполняется определенную функцию очистки крови от токсинов.

Во время первого сеанса из крови удаляются токсические вещества. Во второй сеанс из плазмы крови ликвидируются токсины и вредоносные белковые бактерии, которые наиболее часто выступают возбудителями псориаза. Во время третьего сеанса патогенные вещества удаляются на клеточном уровне. Данного результата невозможно достичь с помощью любых других методов терапии при псориазе. В последующие сеансы полученные результаты закрепляются. В данном случае качественная очистка крови регулирует процент вредоносных компонентов крови, а также препятствует их дальнейшему росту и развитию.

Цель использование плазмафереза при псориазе:

- улучшение иммунитета, повышение активности обменных процессов в организме человека;
- насыщение крови кислородом и другими питательными веществами путем многоразовых фильтраций;
- значительное повышение устойчивости к различным болезнетворным агентам, инфекциям, вирусам и бактериям путем снижения их содержания в крови и плазме;
- улучшение микроциркуляции крови в участках кожи, пораженных псориазом, устранение воспалительного процесса и прекращение его дальнейшего развития;
- достижение продолжительной ремиссии заболевания (не менее 1,5 лет);
- предотвращение появления псориазных высыпаний на здоровой коже, улучшение ее состояния.

Плазмаферез является высокоэффективным методом избавления от псориаза, однако он имеет определенные противопоказания. Плазмаферез нельзя проводить при условии наличия следующих болезней и состояний в организме: анемия; период менструации у женщин; инфекционные и воспалительные процессы в организме; проблемы со свертываемостью крови; аритмия; острые заболевания печения; гепатиты всех групп; патологии сердечно-сосудистой системы; повышенное артериальное давление, гипотония; сильная близорукость; патологии желудочно-кишечного тракта; пожилой возраст.

Таким образом, методика плазмафереза эффективно можно применить при генерализованной форме пустулезного псориаза, так как с помощью данного метода улучшается иммунная функция кожи, улучшается микроциркуляция крови, значительно удленяется период ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко О.О., Качанова Н.В., Васильева А.Ю., Маляренко Е.Н., Жукова О.В., Корсунская И.М. «Опыт комплексной фармакотерапии псориаза в сочетании с плазмоферезом». Клиническая дерматология и венерология. 2016. № 4. С. 102–107.
2. Мадашева А.Г., Жураева М.З. «Биохимические показатели и комплексное лечение больных псориазом с лечебным плазмоферезом». Клиническая медицина. 2019. № 3. С. 78–82.
3. Байтеков В.В. «Влияние плазмофереза и его модификаций на клиническое течение распространенного псориаза». Клиническая медицина. Казанский медицинский журнал. Т. 92. № 2. С. 292–295.

УДК: 616.53-002-03-071.1

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ У БОЛЬНЫХ АКНЕ

У.Ю. САБИРОВ, Н.С. ИБРОХИМОВА, С.С. АРИФОВ

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

XULOSA

AKNE BILAN OG‘RIGAN BEMORLARNI KLINIK-ANAMNESTIK ASPEKTLARI

U.Y. Sabirov, N.S. Ibrohimova, S.S. Arifov

Maqolada mahalliy va xorijiy mualliflarning akneni etiopatogenezi, klinikasiga oid qisqacha ma’lumotlar keltirilgan, shuningdek, akne bilan og‘rigan bemorlarni oldin o‘tkazgan va yo‘ldosh kasalliklari, uning klinik shakllari va og‘irlik darajasi bo‘yicha mualliflarni shaxsiy tajribalari keltirilgan.

Kalit so‘zlar: akne, anamnez, klinik shakllar va og‘irlik darajasi.

SUMMARY

CLINICAL AND ANAMNESTIC ASPECTS IN PATIENTS WITH ACNE

Sabirov U. Yu., Ibrohimova N.S., Arifov S.S.

The article, according to the data of domestic and foreign authors, provides brief information about the etiopathogenesis, clinic of acne, as well as their own material regarding past and concomitant diseases, clinical forms and severity of acne.

Keywords: acne, anamnesis, clinical forms and severity.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ У БОЛЬНЫХ АКНЕ Сабиров У.Ю., Иброхимова Н.С., Арифов С.С.

В статье, по данным отечественных и зарубежных авторов приведены краткие сведения о этиопатогенезе, клинике акне, а также собственный материал, касающийся перенесенных и сопутствующих заболевании, клинических форм и степени тяжести течения акне.

Ключевые слова: акне, анамнез, клинические формы и степень тяжести.

Акне (син.: вульгарные угри, угревая болезнь) – распространенное воспалительное хроническое рецидивирующее заболевание поражающее пилосебационных структурах и имеет полиэтиологическую природу [16].

Распространенность вульгарных угрей (ВУ) среди подростков и лиц молодого возраста достигает до 80 %. Встречаемость тяжелых и среднетяжелых форм составляет 20–35 % от общей заболеваемости [2, 11].

Локализация элементов акне на лице шеи, передней поверхности груди и задней части спины и частое развитие симптомокмплекса постакне (пигментации, милиумы, рубцы атрофии) приводит к серьезным косметическим проблемам, снижению качества жизни больных. В результате тяжелого течения и косметологичеких недостатков у пациентов формируются психологическая дезадаптация что приводит развитию депрессии, тревожного и параноидного состояния, психоза, иногда возникновению суицидальных мыслей [3, 12]. Все вышеперечисленные свидетельствуют об актуальности и социальной значимости акне.

В настоящее время этиопатогенетические механизмы развития акне не изучены до конца. В патофизиологии развития акне выделяют 4 последовательные этапы: гиперсекреция сало и изменение состава себума; гиперкератинизация сально-волосяного протока; размножение бактерии (P. acnes) и развитии воспаления [10, 16]. Лечебные мероприятия должны быть направлены на устранения вышеуказанных патогенетических этапов дерматоза.

В настоящее время существует несколько классификаций акне с учетом клинических форм и тяжести течения, т.е. нет единой классификации или метода оценки степени тяжести акне, в которых были бы отражены причина, этиопатогенез, клиническая картина, с учетом элементов сыпи и тяжесть течения. В практической дерматологии врачи часто пользуются классификацией, предложенным Plewig G., Kligman A. и Jansen J.J. (2000).

Клиническая картина и течение акне достаточно хорошо описаны в научно-практических изданиях (руководства, монографии и журнальные статьи) по дерматовенерологии и косметологии [6, 8, 13].

Клиническая картина, течение каждого клинического материал по акне описанный в лите-

ратуре отличаются друг от друга. Это зависит от национальной принадлежности, индивидуальных особенности человека, социально-бытовых условии и др. Например, если в одних сообщениях отмечается преобладание больных женского пола [7], то в других мужского пола [1, 5]. На большом клиническом материале (1013 пациентов акне) американские ученые показали, что в подростковом периоде оба пола болеют приблизительно одинаково и при этом позднее акне часто встречается у женщин [9].

Назначаемое лечение зависеть от тяжесть клинического течения акне, которая определяется по количеству, выраженности и разнообразию морфологических элементов. По тяжести течения акне Американская академия дерматологии различает 4 степени тяжести: легкая, средняя, тяжелая и очень тяжелая [15]. Тогда как по классификации, предложенный Plewig G., Kligman A. и Jansen J.J. (2000) выделяют 3 степени тяжести: легкая, средняя и тяжелая.

По данным Маликовой Н.Н. (2020) легкая степень тяжести течения акне была диагностирована у 35,7 % больных, среднетяжелая – у 38,8 %, тяжелая – 25,5 % [4]. Тогда как, по данным Исанбаевой Р.И. (2009), тяжелые и очень тяжелые формы акне составили 23,5 % и 12,2 % соответственно [1].

Существующие методы лечения акне полностью не удовлетворяют ни больных, ни врачей дерматологов и это требует разработки патогенетических и высокоэффективным методов терапии.

В связи с этим мы изучили анамнестические аспекты и клиническое течение акне.

Под нашим клиническим наблюдением находились 62 больных в возрасте от 13 до 27 лет. Из них лиц мужского пола составил 33 (53,2 %), женского – 29 (46,8 %) человек. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу

Возрастная группа	Женщины		Мужчины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
с 11 до 18 лет	11	17,7	15	24,2	26	41,9
с 19 до 24 лет	12	19,3	8	12,9	20	32,3
25 лет и выше	6	9,7	10	16,1	16	25,8
Всего	29	46,8	33	53,2	62	100

Как видно из таблицы 1, наибольшее количество больных (41,9 %), страдающих акне были в возрасте от 11 до 18 лет и в данном возрастном диапазоне лиц мужского пола (24,2 %) превалировали над женщинами (17,7 %). Затем по количеству лиц составили больные в возрасте (32,3 %) от 19 до 24 лет, и меньше всего было больных (25,8 %) в возрасте 25 лет и выше. Количества больных с давностью акне от 1 до 3 лет (25,8 %) и свыше 25 лет (25,8 %) были равны.

При изучении распределение больных акне по возрасту и давности заболевания отмечено, что большинство больных страдали от данной патологии от 3 до 5 лет (29 %) и в возрасте от 11 до 18 лет (14,6 %). Распределение больных акне по возрасту и давности заболевания приведены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных вульгарными угрями по возрасту и давности заболевания

Возрастная группа	Длительность заболевания								Всего	
	до года		1–3 года		3–5 лет		свыше 5 лет			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
11–18 лет	5	8	7	11,3	9	14,6	5	8	26	41,9
19–24 лет	4	6,5	5	8	7	11,3	4	6,5	20	32,3
25 и выше	3	4,8	4	6,5	2	3,2	7	11,3	16	25,8
Всего	12	19,3	16	25,8	18	29,1	16	25,8	62	100

Для диагностики заболевания немаловажную роль играет знание врачом перенесенных заболевании в прошлом. При тщательном сборе анамнеза было установлено, что 18 (29 %) больных перенесли респираторные патологии. Из 18 больных 7 (11,3 %) болели острым респираторной вирусной инфекцией, 6 (9,7 %) – хроническим тонзиллитом, 5 (8 %) – хроническим гайморитом. Патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) переболели 12 (22,5 %) больных, при этом хронический холециститом болели 7 (11,3 %), хроническим гастритом – 5 (8 %), гепатитом – 2 (3,2 %). Нарушение менструального цикла, в анамнезе, отметили 2 (3,2 %) и заболевания нервной системы в виде невроза – 4 (6,5 %) больных.

Таблица 3

Перенесенные заболевания больными с вульгарными угрями

Название заболевания	Количество больных (абс.)	%
1. Респираторные заболевания, в том числе: – ОРВИ – хронический тонзиллит – хронический гайморит	18 7 6 5	25,4 11,3 9,7 8
2. Заболевания желудочно-кишечного тракта – хронический холецистит – хронический гастрит – гепатит	14 7 5 2	22,5 11,3 8 3,2
3. Нарушение менструального цикла	2	3,2
4. Заболевание нервной системы	4	6,5
Всего	38	61,2

Многим клиницисты из опыта знают, что сопутствующие патологии (коморбидные) существенно влияют на клиническое течение основного заболевания. В связи с этом мы с помощью консультации смежных специалистов и лабораторных методов исследования диагностировали следующие заболевания других органов и систем. Сопутствующие заболевания, диагностированные у больных акне приведены в таблице 4.

Таблица 4

Сопутствующие заболевания, диагностированные у больных акне

Название заболевания	Количество больных (абс.)	%
1. Психоневрологические расстройства: – депрессивное состояние – тревожная симптоматика – нейроциркуляторная дистония	15 9 4 2	24,2 14,5 6,5 3,2
2. Заболевание верхних дыхательных путей: – хронический тонзиллит – хронический гайморит – хронический бронхит – хронический отит	8 4 2 1 1	12,9 6,5 3,2 1,6 1,6
Нарушение эндокринной системы: – гипотиреоз – гипертиреоз – диффузный зоб	6 3 2 1	9,7 4,8 3,2 1,6
3. Заболевание пищеварительной системы: – хронический гастрит – хронический холецистит	4 3 1	6,5 4,8 1,6
Гинекологические заболевания	1	1,6
Всего	34	100

Как видно из таблицы 4, из сопутствующих патологии наиболее часто были выявлены неврологические расстройства (24,2 %) и среди них депрессивное состояние диагностировано у 9 (14,5 %), тревожная симптоматика – у 4 (6,6 %), нейроциркуляторная дистония – у 2 (3,2 %) больных. На втором месте по частоте встречаемости были диагностированы заболевание верхних дыхательных путей у 8 (12,9 %) пациентов и из низ хронический тонзиллит обнаружен у 4 (6,5 %), хронический гайморит – у 2 (3,2 %), хронический бронхит – 2 (3,2 %). Патологией эндокринной системы болели 6 (9,7 %) пациентов и при этом гипотиреоз установлен у 3 (4,8 %), гипертиреоз – у 2 (3,2 %) и диффузный зоб – 1 (1,6 %) больного. Заболевание пищеварительной системы болели 4 (6,5 %) больных и гинекологическим заболевание – 1 (1,6 %) пациентка.

Из клинической практики и научных исследованиях известно, что лечебные мероприятия во многом зависят от клинической формы и степени тяжести течения акне. Для распределения больных по клиническим формам мы пользовались классификацией Plewig G., Kligman A. M., Jansen J. (2000), согласно которой комедональной формой страдали – 23 (37,1 %), папулопустулезной –

29 (46,8 %) и конглобатной – 10 (16,1 %) больных. При этом, если комедональные угри часто наблюдались среди женщин (19,3 %), то папулопустулезные (25,8 %) и конглобатные (9,7 %) форм акне часто были диагностированы среди лиц мужского пола.

Таблица 5

Распределение клиническим формам больных акне в зависимости от пола

Клинические проявления	Женщины		Мужчины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Комедоновые угри	12	19,3	11	17,7	23	37,1
Папулопустулезные угри	13	21	16	25,8	29	46,8
Конглобатные	4	6,5	6	9,7	10	16,1
Всего:	29	46,8	33	53,2	62	100

Согласно классификации, предложенной Глобальным альянсом (15), больные акне были разделены на 3 группы: легкая, средняя и тяжелая. Легкая степень тяжести диагностирована у 18 (29 %) пациентов, средняя – у 30 (48,4 %) и тяжелая – у 14 (22,6 %). Распределение тяжести течения вульгарных угрей в зависимости от пола больных приведены в таблице 6.

Таблица 6

Распределение тяжести течения вульгарных угрей в зависимости от пола больных

Тяжесть течения	Женщины		Мужчины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкая степень	11	17,7	7	11,3	18	29
Средняя степень	14	22,6	16	25,8	30	48,4
Тяжелая степень	4	6,5	10	16,1	14	22,6
Всего	29	46,8	33	53,2	62	100

Из таблицы 4 видно, что у подавляющего большинства больных (48,4 %) акне протекал в средней степени тяжести и если легкая степень (17,7 %) часто встречался среди женщин, то среднетяжелая (25,8 %) и тяжелая степени тяжести (16,1 %) наблюдались среди больных мужского пола.

Таким образом, наше клинические исследования показали, что отмечается небольшое преобладание акне среди мужчин (53,2 %), больные часто обращались в возрасте от 11 до 18 лет (41,9 %); длительность заболевания составила от 3 до 5 лет (29,1 %); среди перенесенных патологии часто указывали на патологию респираторного тракта (29,1 %), из коморбидных заболевании часто диагностированы психоневрологические расстройства (24,2 %); среди клинических форм часто наблюдали папулопустулезные акне (46,8 %) и среди тяжести – среднюю степень (48,4) течения. Полученные данные будут полезны в разработке лечебной стратегии для больных акне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исанбаева Р.И. Разработка комплексного метода лечения угревой болезни с учётом состояния вегетативной нервной системы, эндокринного статуса и микробиоценоза кишечника // Автореф. к м.н. – Т., 2009. 21 с.
2. Колодий А.А., Шатохина Е.А., Халилуллин Р.И. Обзор современных физиотерапевтических методов лечения акне. Медицинский алфавит. 2019. № 7, Том № 1, С. 15–18. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-15-18.
3. Коннов П.Е., Арсеньева А.А., Токарев Ю.А. Изучение психоэмоционального статуса пациентов со средней и тяжелой степенями тяжести акне на фоне монотерапии изотретиноином. Вестник дерматологии и венерологии. 2020. № 96(6). С. 48–55. doi: https://doi.org/10.25208/vdv1189)
4. Маликова Н.Н. Клинико-биохимические и молекулярно-генетические механизмы развития вульгарных угрей. Автореф… дисс. док. философии (PhD) по медицинским наукам. – Ташкент. 2020. 41 с.
5. Маслова Е.В. Клинико-иммунологические особенности тяжелого течения акне и обоснование патогенетической терапии // Автореф. к.м.н. – Новосибирск. 2009. С. 12.
6. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. – М.: ООО «Фармтек», 2014. 352 с.
7. Сысоева Т.А. Особенности обследования и местного патогенетического лечения ювенильных акне // Автореф. к.м.н. – М., 2004. 16 с.
8. В.И. Альбанова, О.В. Забненкова. Угри: учеб. пособие для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. С. 184.
9. Collier Ch., Yarper J., Cantrell W. The prevalence of acne in adults 20 years and older. J. Am. Acad. Dermatol. 2008. Vol. 58. P. 56–59.

10. Kurokawa I., Nakase K. Recent advances in understanding and managing acne [version 1; peer review: 2 approved]. F1000Research 2020, 9 (Faculty Rev):792 Last updated: 29 JUL 2020.
11. Mahto A. Acne vulgaris. Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 45(6). P. 386–389.
12. Motley R.J., Finlay A.Y. How much disability is caused by acne? Clin Exp Dermatol. 1989. Vol. 14(3). P. 194–198.
13. Nast A., Dréno B., Bettoli V. et al; European Dermatology Forum.European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. J. Eur. Acad. Dermatol Venereol. 2012; 26(suppl 1):1–29.
14. Plewig G., Kligman A.M. Acne and Rosazea. – Berlin: Springer-vertag, 2000. 740 p.
15. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., et al; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. J Am. Acad. Dermatol. 2009. 60 (suppl 5):S1-50.
16. Williams H.C, Dellavalle R.P., Garner S. Acne vulgaris. The Lancet. 2012. Vol. 379(9813). P. 361–372.

УДК:616.5-002.828-031:611.986]:616.34-008.87-085

КОМПЛЕКСНЫЙ МЕТОД ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МИКОЗОМ СТОП С ДИСБАКТЕРИОЗОМ КИШЕЧНИКА

Н.Д. ИКРАМОВА, А.Ш. ИНОЯТОВ

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

ИЧАК ДИСБАКТЕРИОЗИ БИЛАН ОЕК ПАНЖА МИКОЗИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА КОМПЛЕКС ДАВОЛАШ УСУЛИ

Н.Д. Икрамова, А.Ш. Иноятов

Мақолада ичак микробиоценозининг оёқ панжа микозларининг ривожланиш патогенезида ва клиник кечишидаги роли ўрганилган. Оёқ панжа микози билан оғриган беморларда 145 беморда йўғон ичак таркибидаги микрофлора ўрганилди. Оёқ панжа микози билан оғриган беморларнинг 29,7 % дисбактериознинг I босқичи, 27,6 % II босқич, 20,0 % III босқич дисбактериози борлиги аниқланди. Олинган маълумотлар Бифидумбактерин препарати ёрдамида оёқ панжа микозини даволашнинг мураккаб патогенетик усулини оптималлаштириш учун асос бўлди.

Калит сўзлар: оёқт панжа микози, клиникаси, даволаш, диагностика, ичак микрофлораси, бифидумбактерин.

SUMMARY

COMPLEX THERAPY METHOD FOR PATIENTS WITH FEET MYCOSIS WITH INTESTINAL DYSBACTERIOSIS

N.D. Ikramova, A.Sh.Inoyatov

The article studied the role of intestinal microbiocenosis in the pathogenesis of development and in the clinical course of mycoses of the feet. In patients with mycosis of the feet, the microflora of the contents of the large intestine was studied in 145 patients. It was found that 29,7 % of patients with mycosis of the feet had stage I dysbacteriosis, 27,6 % of patients had stage II dysbacteriosis, and 20,0 % of patients had stage III dysbacteriosis. The data obtained were the basis for optimizing the complex pathogenetic method for the treatment of mycosis of the feet using the drug Bifidumbacterin.

Keywords: foot mycosis, clinic, treatment, diagnostics, intestinal microflora, bifidumbacterin.

РЕЗЮМЕ

КОМПЛЕКСНЫЙ МЕТОД ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МИКОЗОМ СТОП С ДИСБАКТЕРИОЗОМ КИШЕЧНИКА

Н.Д. Икрамова, А.Ш. Иноятов

В статье изучена роль микробиоценоза кишечника в патогенезе развития и в клиническом течении микозов стоп. У больных микозом стоп была изучена микрофлора содержимого толстого кишечника у 145 больных. Было выявлено, что у 29,7 % больных микозом стоп встречается дисбактериоз I степени, у 27,6 % больных – дисбактериоз II степени и у 20,0 % больных – дисбактериоз III степени. Полученные данные явились основанием оптимизации комплексного патогенетического метода лечения микоза стоп с применением препарат бифидумбактерин.

Ключевые слова: микоз стоп, клиника, лечение, диагностика, микрофлора кишечника, бифидумбактерин.

Введение: Микозы стоп характеризуются высокой контагиозностью, поражением кожи стоп, кистей и ногтевых пластинок, хроническим течением и резистентностью к проводимой терапии, а также поражением лиц наиболее работоспособного возраста, что определяет медико-социальную значимость проблемы [1, 2].

Среди факторов, способствующих значительному росту заболеваемости, следует отметить сложное социально-экономическое положение, неблагоприятные экологические условия, снижение иммунологической реактивности человека, часто необоснованное, бесконтрольное применение антибиотиков, цитостатиков, кортикостероидов, различных консервантов [9, 10, 12].

В патогенезе дерматомикозов определенное значение придается роли соматической патологии в формировании клиники и течения заболевания. Многие авторы особую роль отводят патологии желудочно-кишечного тракта, когда отмечается нарушение всасывания необходимых аминокислот, витаминов, микроэлементов, что приводит к развитию симптома мальабсорбции с кожными проявлениями с изменением нормальной микрофлоры. Кроме того нарушается всасывание, назначаемых при лечении микозов стоп, системных антимикотиков, что в свою очередь ведет к снижению эффективности терапии [3, 9, 11].

Следует отметить, что нарушение количественного и качественного состава кишечной микрофлоры, инвазия патогенными микроорганизмами и активация условно-патогенных бактерий могут обусловить возникновение физиологических расстройств, сопровождающихся теми или иными клиническими симптомами [8, 11, 15].

Нормальная микрофлора кишечника, прежде всего бифидо- и лактобактерии, подавляет рост патогенных бактерий. Продукты жизнедеятельности бактерий имеют большое значение в поддержании иммунной защиты организма на высоком уровне [4, 5].

На жизнедеятельность и состояние организма человека микрофлора оказывает как положительное, так и отрицательное воздействие. Нарушение количественного и качественного состава кишечной микрофлоры, инвазия патогенными микроорганизмами и активация условно-патогенных бактерий могут обусловить возникновение физиологических расстройств, сопровождающихся теми или иными клиническими симптомами. К ним относятся изменения пищеварения и всасывания нутриентов, метаболические нарушения, влияние на секрецию, проницаемость, моторику кишечника и иммунитет [6, 7, 12].

Дисбактериоз кишечника – патологический процесс в виде неспецифической реакции на воздействие неблагоприятных факторов (иммунодефицитные состояния, аллергизация организмов, активная терапия гормонами, антибиотиками и др.), который является дополнительным или основным звеном в патогенезе различных заболеваний кишечника и других органов [11, 13].

В свою очередь клиницистов интересует вопрос взаимного влияния состояния микрофлоры кишечника и патологического процесса в органах и системах организма человека, так как присоединение дисбактериоза кишечника действует и изменяет, а также отягощает течение основного заболевания, зачастую затрудняя его диагностику и лечение [10, 14].

На основании вышеизложенного можно считать, что микрфолора желудочно-кишечного тракта имеет большое значение в патогенезе кожных заболеваний, в том числе микозов стоп.

Несмотря на широкий выбор эффективных противогрибковых средств, трудности лечения микозов стоп, ограничение доступных и дешевых методов противогрибковой терапии указывает о целесообразности дальнейшего совершенствования методов лечения и разработки новых схем комбинированной терапии больных микозами стоп с учетом состояния микробиоценоза кишечника.

Цель. Оптимизация терапии больных микозом стоп с учетом дисбактериоза кишечника.

Методы и результаты. Под наблюдением находились 145 больных микозом стоп в возрасте от 14 до 89 лет. Из них сквамозная форма микоза стоп была диагностирована у 74 (51,0 %), интертригинозная – у 48 (33,1 %) и дисгидротическая – у 23 (15,9 %) больных. Среди больных со сквамозной формой микоза стоп у 36 (24,8 %) пациентов был выявлен генерализованный рубромикоз.

Для изучения микробиоценоза кишечника проводилось исследование количественного и качественного состава микрофлоры толстого кишечника. Для этого у больных проводили забор фекалий в стерильные флаконы и в течение 2 часов после забора доставляли в лабораторию. Анализ основывался на использовании методических рекомендаций Грачевой Н.М. и Гончаровой Г. (1986).

Использование модифицированной методики учета результатов производился по данным последнего разведения, в котором отмечался рост бактерий.

Количество бактерий подсчитывался по следующей формуле:

$$К = А \times 200 \times Р \text{ (КОЕ/г)},$$

где, К – количество колоний определенного вида;

А – число колоний на чашке в последнем разведении, где есть микробный рост;

200 – коэффициент, приводящий посев петлей (объем равен 0,005 мл) в соответствии с 1 мл.

Р – степень разведения.

Количество бактерий каждого вида выражался в Lg КОЕ/г.

Исходя из наличия многочисленных научных исследований и сведений о роли условно-патогенной аутофлоры в развитии патологических

процессов, осуществлено изучение некоторых факторов патогенности у выделенных в ходе исследования представителей микрофлоры кишечника. При этом использовались общепринятые методы исследования ферментов патогенности.

Наиболее вероятными в реализации потенциальной патогенности культурами, считали культуры, обладающие двумя и более факторами патогенности.

С целью выявления нарушений микробиоценоза кишечника у больных микозом стоп, нами была изучена микрофлора содержимого толстого кишечника у 145 больных. Из них со сквамозной формой микоза стоп были 38 (26,2 %) больных, интертригинозной – 48 (33,1 %), дисгидротической – 23 (15,9 %) и генерализованным рубромикозом – 36 (24,8 %) больных.

Поскольку известно, что в кишечнике человека наиболее обильная микрофлора (сотни разновидностей) для характеристики эубиотического состояния мы изучали количественные соотношения микроорганизмов с защитными функциями (лактобактерии, бифидобактерии, энтерококки, ЛП и ЛН эшерихии и грибы рода кандида) относительно других условно-патогенных бактерий.

Полученные результаты показали, что из 145 больных микозом стоп у 33 (22,8 %) больных дисбиотические нарушения не выявлялись (табл. 1). А у остальных 112 (77,2 %) больных независимо от клинической формы заболевания имели место явления дисбактериоза в различной степени тяжести.

Таблица 1

Выраженность степени дисбактериоза кишечника у больных микозом стоп

Клинические формы микоза стоп	Количество больных (абс.)	Степень дисбактериоза в % (абс)			
		Отсутствует	I	II	III
Сквамозная Интертригинозная	38	31,6 (12)	31,6 (12)	23,7 (9)	13,1 (5)
Дисгидротическая	48	16,7 (8)	33,3 (16)	31,2 (15)	18,8 (9)
Генерализованный рубромикоз	23	21,7 (5)	26,1 (6)	26,1 (6)	26,1 (6)
	36	22,2 (8)	25,0 (9)	27,8 (10)	25,0 (9)
Общая группа	145	22,7 (33)	29,7 (43)	27,6 (40)	20,0 (29)

Результаты исследования свидетельствуют, что при микозе стоп у 29,7 % больных встречается дисбактериоз I степени, у 27,6 % больных – дисбактериоз II степени и у 20,0 % больных – дисбактериоз III степени.

При исследовании количественного состава микрофлоры содержимого толстого кишечника выявлено (табл.2), что у больных общей группы общее количество анаэробных микроорганизмов изменялось в сторону достоверного снижения по отношению к контрольной группе ($p < 0,001$). Снижение общего количества анаэробов у больных микозом стоп произошло как за счет бифидобактерий ($p < 0,001$), так и за счет лактобактерий ($p < 0,001$). Наряду с этим у больных данной группы до начала лечения отмечалось статистически достоверное повышение содержания пептострептококков ($p < 0,001$) по сравнению с данными группы контроля.

Таблица 2

Состояние микрофлоры кишечника у больных микозом стоп (lg M±m KOE/г)

Микроорганизмы	Контрольная группа *n*=18	Больные микозом стоп *n*=145
Общее кол-во анаэробов	10,21±0,08	8,94±0,04**
Бифидобактерии	9,65±0,09	7,53±0,07**
Лактобактерии	7,32±0,10	6,09±0,11**
Пептострептококки	0,45±0,13	1,61±0,16**
Общее кол-во аэробов	6,20±0,09	7,44±0,07**
Эшерихии ЛП	6,20±0,10	7,29±0,06**
Эшерихии ЛН	2,89±0,09	4,02±0,10**
Энтерококки	5,23±0,12	5,65±0,02*
Стрептококки гр А	1,26±0,04	2,23±0,09**
Грибы Кандида	2,62±0,08	4,11±0,10**
Протей	2,02±0,04	3,39±0,10**

Примечание: p – Достоверность данных по отношению к контролю. * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

Общее количество аэробов у больных микозом стоп в среднем составило 7,44±0,07 lg KOE/г при 6,20±0,09 lg KOE/г у здоровых лиц, что показывает о достоверном увеличении данного показателя у больных данным дерматозом по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$).

Следует отметить, что на фоне увеличения общего количества аэробов у больных микозом стоп наблюдалось также повышение содержания лактозопозитивных ($p<0,001$) и лактозонегативных эшерихий ($p<0,001$), энтерококков ($p<0,01$) и стрептококков группы А ($p<0,001$) по отношению к показателям контрольной группы.

Повышение в микрофлоре кишечника потенциально-патогенного микроорганизма, в частности протея, еще раз показывает о наличии дисбиотических изменений у больных микозом стоп.

На наш взгляд, особый интерес представляет исследование в микрофлоре кишечника грибов рода Кандида. Результаты исследования свидетельствуют, что у больных микозом стоп наблюдалось увеличение количества грибов рода Кандида в 1,6 раз по отношению к данным контрольной группы.

Анализ полученных результатов исследований показывает, что у больных микозом стоп выявляется своеобразное состояние микробиоценоза кишечника, то есть дефицит анаэробной микрофлоры (бифидобактерий и лактобактерий) при увеличение аэробов (лактозопозитивных и лактозонегативных эшерихий, энтерококков, стрептококков группы А) и грибов рода Кандида и протея. Снижение уровней бифидобактерий и лактобактерий в кишечнике, как важнейших компонентов биоценоза свидетельствует о нарушениях кишечного микробиоценоза у больных микозом стоп.

При изучении состояния микрофлоры кишечника у больных микозом стоп в зависимости от клинической формы заболевания показывают (табл. 1), что степень дисбиотических изменений кишечника у больных микозом стоп прямо коррелируют с клинической формой заболевания, то есть менее выраженные дисбиотические нарушения больше встречаются при легких формах и наиболее выраженные нарушения при тяжелых формах дерматоза.

Исследованиями установлено, что в развитии микоза стоп особую роль играет состояние микрофлоры кишечника, и это явилось основанием оптимизации комплексного патогенетического метода лечения микоза стоп.

В зависимости проводимого лечения больные были разделены на две группы: Первая группа – группа сравнения, получавшая традиционную терапию. Вторая группа – основная группа, получавшая дополнительно бифидумбактерин.

В первую группу вошли 53 больных, получавшие лечение согласно «Стандартам диагностики и лечения по дерматовенерологии и медицинской косметологии», включавшие назначение системных противогрибковых препаратов (тербинафины), антигистаминных и десенсибилизирующих средств и местно антимикотических мазей и кремов.

Во вторую группу (комплексная терапия) вошли 25 больных, которым на фоне традиционной терапии для восстановления нарушений микрофлоры кишечника был назначен – препарат бифидумбактерин.

Бифидумбактерин назначали по 5 доз 3 раза в день за 30 минут до еды в течение 20 дней.

Критериями эффективности проводимой терапии являлись сроки уменьшения зуда, прекращения шелушения, заживление трещин и микологическая негативация.

Результаты исследования влияния проведенной терапии на сроки исчезновения патологических элементов у больных микозом стоп в зависимости от клинической формы заболевания представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3

Эффективность традиционной терапии у больных микозом стоп в зависимости от клинической формы заболевания (M±m)

Показатели	Клинические формы микоза стоп			
	Сквамозная *n*=13	**Интертригинозная *n*=19**	**Дисгидротическая *n*=8**	**Генерализованный рубромикоз *n*=13**
Уменьшение кожного зуда, дни	8,38±0,40	9,53±0,27	11,12±0,29	11,77±0,28
Прекращение шелушения, дни	19,31±0,51	20,00±0,32	21,12±0,35	22,23±0,30
Заживление трещин, дни	18,46±0,47	19,84±0,35	22,00±0,33	22,85±0,25

Как показали наши клинические наблюдения (табл. 3), у больных со сквамозной формой микоза стоп после традиционной терапии уменьшение кожного зуда и прекращения шелушения в среднем происходило на 8,38±0,40 и 19,31±0,51 дней, интертригинозной – на 9,53±0,27 и 20,00±0,32 дней, дисгидротической формой – на 11,12±0,29 и 21,12±0,35 дней и генерализован-

ным рубромикозом – на 11,77±0,28 и 22,23±0,30 дней лечения соответственно.

Заживление трещин после традиционной терапии началось у больных сквамозной формой в среднем на 18,46±0,47 день. У больных интертригинозной формой происходило на 19,84±0,35 день, дисгидротической формой – на 22,00±0,33 день и генерализованным рубромикозом – на 22,85±0,25 день лечения, что показывает о более тяжелом течении патологического процесса 589 и смешанной формой – на еских происходилоу больных дисгидротической формой заболевания и генерализованным рубромикозом.

Таблица 4

Эффективность комплексной терапии у больных микозом стоп с применением бифидумбактерина в зависимости от клинической формы заболевания (M±m)

Показатели	Клинические формы микоза стоп			
	Сквамозная *n*=8	Интертригинозная *n*=6	Дисгидротическая *n*=6	Генерализованный рубромикоз *n*=5
Уменьшение кожного зуда, дни	5,25±0,36	7,83±0,60	7,67±0,33	8,60±0,51
Прекращение шелушения, дни	15,25±0,75	16,50±0,76	17,33±0,49	18,40±0,51
Заживление трещин, дни	14,12±0,35	14,83±0,60	16,83±0,31	18,40±0,68

У больных сквамозной формой микоза стоп, леченных озонотерапией уменьшение кожного зуда в среднем происходило на 5,25±0,36 день, а у больных интертригинозной –на 7,83±0,60 день, дисгидротической формой – на 7,67±0,33 день и генерализованным рубромикозом – на 8,60±0,51 день соответственно и прекращение шелушения – на 15,25±0,75, 16,50±0,76, 17,33±0,49 и 18,40±0,51 дни лечения соответственно (табл. 4).

У больных данных групп на фоне проведенной терапии заживление трещин происходило в среднем на 14,12±0,35, 14,83±0,60, 16,83±0,31 и 18,40±0,68 дни лечения соответственно.

Анализ полученных данных показывает, что независимо от клинической формы микоза стоп у больных опытной группы уменьшение кожного зуда, прекращение шелушения и заживление трещин происходило быстрее, чем у больных получавших традиционное лечение.

Таким образом, как показало наше клиническое наблюдение, включение в комплекс терапии больных с микозом стоп бифидумбактерина оказывает положительный терапевтический эффект и способствует более раннему регрессу патологических элементов по сравнению с группой больных получавших традиционную терапию.

В проведенных нами исследованиях было показано, что у больных микозом стоп выявляются дисбиотические нарушения в кишечнике. В этой связи нами была изучена динамика изменений микробиоза кишечника у больных в процессе лечения.

Результаты исследования, представленные в таблице 6, показывают, что у больных со сквамозной формой болезни после лечения традиционным методом наблюдается тенденция к повышению общего количества анаэробов, содержания бифидобактерий и лактобактерий и к снижению уровня пептострептококков по отношению к показателям до лечения ($p>0,05$).

Общее количество аэробов, содержание лактозопозитивных и лактозонегативных эшерихий и стрептококков группы А было склонно к снижению, а количество энтерококков к повышению ($p>0,05$).

У больных со сквамозной формой микоза стоп после окончания лечения данным методом содержание грибов рода Кандида и протея незначительно уменьшилось по сравнению с результатами до лечения, однако они были статистически не достоверными (p>0,05).

Таблица 5

Влияние применяемых методов лечения на состояние микрофлоры кишечника у больных со сквамозной формой микоза стоп (lg M±m КОЕ/г)

Микроорганизмы	Методы лечения	
	Традиционная *n*=13	Комплексная (Озонотерапия) *n*=8
Общее кол-во анаэробов	9,07±0,12	9,14±0,10
	9,44±0,06	10,04±0,19**
Бифидобактерии	7,88±0,23	7,66±0,30
	8,18±0,22	8,78±0,24**
Лактобактерии	6,65±0,38	6,31±0,41
	7,47±0,26	7,35±0,24*

Пептострептококки	1,40±0,51	1,20±0,59
	0,91±0,33	0
Общее кол-во аэробов	7,05±0,21	7,22±0,31
	6,77±0,18	6,32±0,22*
Эшерихии ЛП	6,98±0,15	7,17±0,27
	6,79±0,13	6,27±0,21*
Эшерихии ЛН	3,54±0,28	4,27±0,34
	3,36±0,25	2,67±0,22*
Энтерококки	5,66±0,03	5,62±0,05
	5,74±0,05	5,62±0,08
Стрептококки гр А	1,98±0,29	2,10±0,39
	1,63±0,22	0,44±0,22**
Грибы Кандида	3,64±0,36	3,91±0,38
	3,47±0,30	2,94±0,30
Протей	2,95±0,37	3,59±0,35
	2,64±0,34	1,50±0,36

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.

Аналогичная картина выявлялась и у больных с другими клиническими формами микоза стоп. Однако полученные данные были менее выражены, чем при сквамозной форме микоза стоп.

Изучение влияния разработанного метода лечения на состояние микрофлоры кишечника у больных со сквамозной формой микоза стоп показало (табл. 5), что у больных во второй группе после окончания лечения по сравнению с данными до лечения общее количество анаэробов (p<0,01), содержание бифидобактерий (p<0,01) и лактобактерий (p<0,05) достоверно увеличилось. Пептострептококки у больных данной групп после лечения вообще не высевались.

У больных данной группы общее количество аэробов, содержание лактозопозитивных и лактозонегативных эшерихий и стрептококков группы А после лечения достоверно снижалось по отношению к показателям при поступлении (p<0,05 и p<0,01 соответственно). Содержание энтерококков оставалось на уровне данных до лечения.

У обследованных групп больных содержание грибов рода Кандида и протея после лечения было склонно к снижению по сравнению с данными до лечения (p>0,05).

Аналогичная картина выявлялась также и у больных с другими клиническими формами микоза стоп. Однако полученные данные были менее выражены, чем при сквамозной форме микоза стоп.

Вышеизложенные свидетельствуют, что у больных независимо от клинической формы микоза стоп, после традиционной терапии в показателях микробиоценоза кишечника отмечаются незначительные положительные сдвиги в сторону восстановления, однако выявленные нарушения у больных данных групп сохраняются. Разработанный метод лечения микозов стоп способствуют выраженному сдвигу в сторону восстановления выявленных дисбиотических изменений кишечника у больных со сквамозной формой заболевания, а у больных с интертригинозной, дисгидротической формой и генерализованным рубромикозом оказывает менее выраженный терапевтический эффект, что свидетельствует о необходимости проведения дополнительного курса лечения бифидумбактерином больных с данными клиническими формами микоза стоп.

Выводы. Таким образом, разработанный комплексный метод лечения больных микозом стоп, включающий в комплекс терапии бифидумбактерина оказывает положительный терапевтический эффект, способствует восстановлению выявленных нарушений в состоянии микрофлоры кишечника организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абидова З.М. Эпидемиология, диагностика и лечение микозов стоп // Сборник научных трудов НИИДиВ МЗ РУз. – Ташкент, 2003. С. 71–73.
2. Абидова З.М. Микозы стоп в аридном регионе: эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Автореф. дис… д.м.н., – Ташкент, 2007. 37 с.

3. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения, проблемы, принципы диагностики и лечения // Тер. архив. 2001. Т. 73. № 2. С. 67–72.
4. Богуш П.Г., Лещенко В.М. О составе микобиоты у больных микозами //Материалы II Всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М., 2004. – Т. IV. С. 42–43.
5. Буторова Л.И., Калинин А.В. Возможности коррекции нарушения кишечного микробиоценоза лактулозой // Рос. журн. кож. и вен. болезней. –2000. № 5. С. 49–55.
6. Гафаров М.М. Этиология, патогенез, клиника и лечение больных микозами стоп в регионе с развитой нефтехимической промышленностью. Автореф. дис… д-ра м.н. – М., 2000. 32 с.
7. Имамов О.С., Джумаев Н.Д., Махмудов С.С. Роль Trichophyton rubrum в этиологии микозов стоп на территории Ташкентской области за 2015–2017 гг. // Дерматовенерология и эстетическая медицина. –2018. –№ 3. С. 104–105.
8. Малов В.А., Пак С.Г. Дисбактериозы кишечника // Мед. помощь. 2000. № 5. С. 13–15.
9. Рукавишникова В.М. Микозы стоп. – М., 1999. С. 320.
10. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Онихомикозы: грибковые инфекции ногтей. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. 389 с.
11. Рафикова Г.Р,. Власова Н.А., Хисматуллина З.Р., Власова Т.А. Состояние микробиоценоза кишечника у больных с микозом стоп // Успехи медицинской микологии. 2014. Т. XII. Глава 3. 196–197.
12. Тоскин И.А., Галустян С.М. Факторы, влияющие на эпидемический процесс микозов стоп //Вестник дерматол. и венерол. 2001. № 6. С. 15–19.
13. Чернишева В.Г., Шевяков М.А. Заболевания желудочно-кишечного тракта у больных с микозом, обусловленным Trichophyton rubrum // Проблемы медицинской микологии. 2007. Т. 9. № 1. С. 16–19.
14. Hanecke E., Roseew D. The scope of onychomycosis: epidemiology and clinical features // Int. J. Dermatol. 1999. Vol. 38. Suppl. 2. P. 7–12.
15. Jonathan Y.Y.P., Stephanie F.Ch., Ai L.T. Tinea unguium onychomycosis caused by dermatophytes: a ten-year (2005–2014) retrospective study in a tertiary hospital in Singapore Shiu Ming Pang /Med. J. –2018. Vol. 59.(10). P. 524–527.

УДК:616.516.5-053.2:579.61(575.172)

КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В КАРАКАЛПАКИИ

Ш.З. МАВЛЯНОВА, Г.Р. ИБРАГИМОВА, И.А. САМАРХОДЖАЕВА, Н.Я. МАДРАХИМОВА, М.К. ИШЧАНОВ

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

ҚОРАҚАЛПОҒИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА ЯШОВЧИ БОЛАЛАРДА АТОПИК ДЕРМАТИТНИНГ КЛИНИК-МИКРОБИОЛОГИК ТАВСИФИ

Ш.З. Мавлянова, Г.Р. Ибрагимова, И.А. Самарходжаева, Н.Я. Мадрахимова, М.К. Ишчанов

Атопик дерматит касаллиги – тери касалликлари орасида кенг тарқалган бўлиб, Ўзбекистон аҳолиси болалари орасида 26–32 % да ташкил этади. Тадқиқот мақсади: Қорақолпоғистон Республикасида яшовчи болаларда тери микробиотасини ҳисобга олган ҳолда атопик дерматитнинг клиник кечишига баҳо бериш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари: 1 ёшдан 18 ёш гача бўлган тери касалликларига дучор бўлган 76 нафар бола текширилди. Жинси бўйича 34 нафар (44,7 %) – қиз болалар ва 42 (55,3 %) ўғил болалар тақил этилди. Барча беморларда клиник (дастурий SCORAD индекси), микробиологик ва стафилакокклрнинг генотипларини ПЦР усулида текшириш ишлари олиб борилди.

Тадқиқот натижалари: олиб борилган илмий-тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, Қорақолпоғистон Республикасида атопик дерматит билан касалланган болалар терисида метициллин-резистентлик (MRSA) – 33,3 % ва метициллин-коагулонегатив стафилококларнинг (MRCoNS) – 22,2 % да ифодаланиши билан кечувчи касалликнинг асоратли шакллари аниқланиши қайд этилди. Бу ҳолат микроорганизмларнинг колонизацион резистентлиги синдромининг бузилишидан далолат берди.

Калит сўзлар: атопик дерматит, клиникаси, оғирлик даражаси, стафилакокклар, метициллинрезистентли стафилакокк (MRSA), колонизация.

SUMMARY

CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN LIVING IN KARAKALPAKSTAN

Sh.Z. Mavlyanova, G.R. Ibragimova, I.A. Samarkhodzhaeva, N.Ya. Madrakhimova, M.K. Ishchanov

Atopic dermatitis is one of the most common allergic skin diseases and accounts for 26–32 % among the child population of Uzbekistan. The study of the clinical course of atopic dermatitis, taking into account the regional characteristics of the residence of patients, is important for dermatological practice in terms of developing individual methods of therapy.

The aim of our research was to assess the clinical course of atopic dermatitis in children, taking into account the skin microbiota, living in the Republic of Karakalpakstan.

Material and methods of research: 76 children with atopic dermatitis aged from 1 to 18 years were examined. In terms of gender, among 76 children, 34 (44,7 %) were girls and 42 were boys, which accounted for 55,3 %. According to the objectives of the grant study, clinical (software determination of the SCORAD index), microbiological and PCR studies on staphylococcal genotyping and statistical studies were carried out in patients with AD.

Results of the study: In children with AD living in the Republic of Karakalpakstan, there is an increase in the incidence of atopic dermatitis, complicated by methicillin-resistant staphylococcal flora – methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) – 33,3 %, methicillin-resistant coagulose-negative Staphylococcus spp. – 22,2 % of cases, causing the development of persistent forms of an invasive form of a bacterial infection with a violation of the colonization resistance of the skin microbiota, which contributes to the aggravation of the clinical course of dermatosis.

Keywords: atopic dermatitis, clinic, staphylococci, genotypes, methicillin-resistant staphylococcus (MRSA), methicillin-sensitive staphylococcus (MSSA), colonization.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В КАРАКАЛПАКИИ

Ш.З. Мавлянова, Г.Р. Ибрагимова, И.А. Самарходжаева, Н.Я. Мадрахимова, М.К. Ишчанов

Атопический дерматит – представляет одно из распространенных аллергических заболеваний кожи и составляет 26–32 % среди детского населения Узбекистан. Изучение клинического течения атопического дерматита с учетом региональных особенностей проживания больных представляет важное значение для дерматологической практике в плане разработке индивидуальных методов терапии.

Целью наших исследований явилось оценка клинического течения атопического дерматита у детей с учетом микробиоты кожи, проживающий в республике Каракалпакии.

Материал и методы исследования: Было обследовано 76 детей с атопическим дерматитом в возрасте от 1 до 18 лет. По половому аспекту среди 76 детей девочек составили 34 (44,7 %) и мальчиков – 42, что составило 55,3 %. Согласно задачам грантовского исследования у больных АД проводились клинические (программное определение индекса SCORAD), микробиологические и ПЦР исследования на генотипирования стафилакокков и статистические исследования.

Результаты исследования: У детей с АД , проживающие в республики Каракалпакии отмечается рост заболеваемости атопического дерматита, осложненных метицилленрезистентной стафилакакковой флоры-метициллин-резистентного Staphylococcus aureus (MRSA) – 33,3 %, метициллин-резистентных коагулозонегативных Staphylococcus spp. – 22,2 % случаев, обуславливающие развитие персистентных форм инвазивной формы бактериальной инфекции с нарушением колонизационной резистентности микробиоты кожи, что способствует усугублению клинического течения дерматоза.

Ключевые слова: атопический дерматит, клиника, степень тяжести, стафилакокки, генотипы, метициллинрезистентный стафилакокк (MRSA), колонизация.

Атопический дерматит – представляет одно из распространенных аллергических заболеваний кожи и составляет 26–32 % среди детского населения Узбекистан [1, 4, 7, 9, 11, 15, 17].

В последнее время в патогенезе атопического дерматита важное внимание уделяется условно-патогенным микроорганизмам, участвующие в развитии упорного течения дерматоза [2, 4, 6, 8, 12, 13]. Гиперчувствительность кожи к ряду антигенных стимулов, особенно к патогенным антигенам; снижение резистентности кожного барьера к патогенной и условно-патогенной флоре, что в свою очередь является одной из важных причин рецидивирующего течения заболеваний. Изучение клинического течения атопического дерматита с учетом региональных особенностей проживания больных, а также оценка состояния микробиоты кожи представляет важное значение для дерматологической практике в плане разработке индивидуальных методов терапии [16–18].

Целью наших исследований явилось оценка клинического течения атопического дерматита у детей с учетом микробиоты кожи, проживающий в республике Каракалпакии.

Материал и методы исследования. Научные исследования были проведены согласно задач исследования инновационного гранта ИЛ-402104163 «Разработка новой технологии наружного лечения атопического дерматита и грибковых заболеваний кожи у детей». Объектом исследования явился Каракалпакский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз. Было обследовано 76 детей с атопическим дерматитом в возрасте от 1 до 18 лет. По половому аспекту среди 76 детей девочек составили 34 (44,7 %) и мальчиков – 42, что составило 55,3 %. Согласно задачам грантовского исследования у больных АД проводились клинические (программное определение индекса SCORAD), микробиологические и ПЦР исследования на генотипирования стафилакокков и статистические исследования.

Результаты исследования. Результаты клинических исследований показали, что среди 76 детей с АД в возрасте до 1 года (младенческий возраст) – составили 4 пациентов (5,3 %), в возрасте 2–11 лет – 39 (51,3 %) и в 12–18 лет – 33, что составило 43,4 % случаев. (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика детей с АД с учетом возраста и пола (абс, %)

Возрастные группы (годы)	Всего больных		Распределение по полу			
	количество	%	мальчики		девочки	
			всего	%	всего	%
Младенческий период (от 0 недель до 1 года)	4	5,263 %	2	4,76 %	2	5,88 %
Детский период 2–11 лет	39	51,311 %	22	52,38 %	17	50 %
Подростковый период 12–18 лет	33	43,421 %	18	42,85 %	15	44,11 %
Всего	76	100 %	42	100 %	34	100 %

Для определения ДНК метициллин-чувствительного и метициллин-резистентного s.aureus, метициллин-резистентных коагулонегативных Staphylococcus spp. в биологическом материале – кожные чешуйки очагов поражения у 25 детей с АД определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекций «АмплиСенс* MRSA –скрин – титр – FL». Анализ результатов проводили с помощью программного обеспечения используемого прибора для проведения ПЦР в режиме «реального времени».

Результаты исследования статистически обрабатывали с помощью стандартных методов вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента, по прикладной программе «Excel-Office-2003» на компьютере Pentium IV. Средние величины представлены в виде M±m (средняя±средняя ошибка средней).

Результаты исследования. Результаты клинических исследований показали выявляемость эритематозно – сквамозной формы – у 11 (14,5 %) детей, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией диагностирована – у 33 (43,4 %), экссудативная – у 7 (9,2 %), лихеноидная – у 17 (22,4 %) и пруригинозная – у 8 (10,5 %) больных соответственно.

По давности заболевания до 1 года отмечали – у 16 (21,1 %) детей, 1–5 лет – 39 (51,3 %), более 5 лет – у 21 детей, что составило 27,6 % случаев. Городские жители составили – 31 (40,8 %) и сельские – 47 (59,2 %). Отягощенная наследственность в основной группе отмечено у 43 из 76 больных, что составило 56,6 %.

Программная диагностика степени тяжести с учетом индекса SCORAD и клинического течения дерматоза установила легкую степень тяжести – у 11 (14,5 %), среднюю степень – у 17 (22,4 %) и тяжелая степень тяжести диагностирована – у 48 детей, что составило 63,2 % случаев соответственно. (таблица 2) Причем клиническое течение дерматоза характеризовалось сезонностью – у 23 (30,3 %) и отсутствием сезонности – у 53 детей, что составило 69,7 % случаев.

Таблица 2

Характеристика степени тяжести заболевания по индексу SCORAD у детей с атопическим дерматитом, проживающие в республике Каракалпакии (абс, %)

Степень тяжести	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Больные АД $n=76$	11	17	48
%	14,5	22,4	69,7

Микробиологические исследования проводились у 47 детей с АД. Так, среди 47 больных у 41 было выявлено стафилакокковая флора на коже очагов поражения, что составило 87,2 %. Оценка состояние микробиоты с учетом пола показало повышенную выявляемость у мальчиков – 65,8 % (27), тогда как у девочек – 34,1 % (14) соответственно (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика высеваемости условно-патогенных микроорганизмов на коже очагов поражения у детей с АД. (абс)

Группы	St. aureus	St. epidermidis	St. saprophyticus	St. haemoliticus
Больные всего *n*=41	18	13	3	7
Мальчики *n*=27	11	9	3	4
Девочки *n*=14	7	4	-	3

С учетом видовой идентификации повышенную частоту высеваемости показала st.aureus – 43,9 % (18), st. Epidermididis – 31,7 % (13), St. Haemoliticus – в 17,1 % (7) и St. saprophyticus – у 3 больных, что составило 7,3 % соответственно.

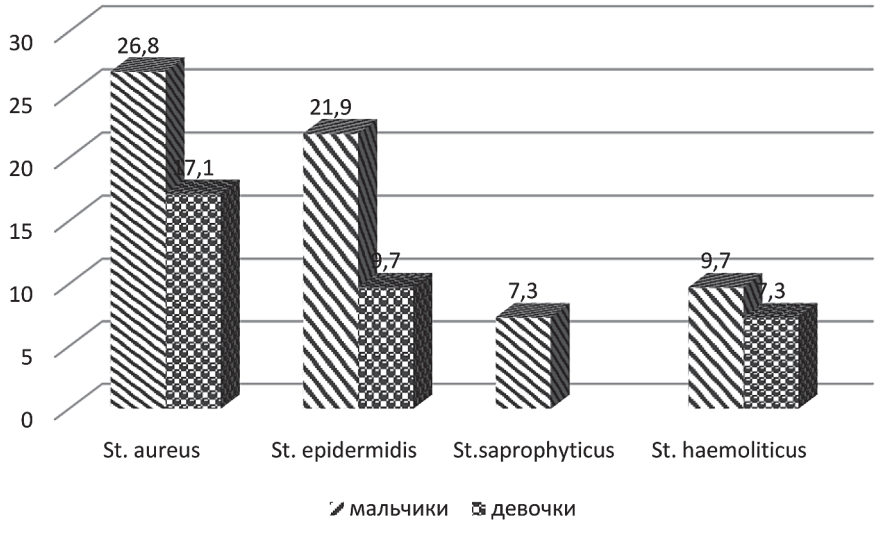


Рис. 1. Показатель выявляемости стафилакокковой флоры с учетом пола обследованных детей (%)

Анализ видовой идентификации стафилакокков, выделенных из очагов поражения детей с АД в зависимости от пола показало, что st.aureus и st. Epidermididis наиболее часто выявлялись у мальчиков – 26,8 % и 21,9 % соответственно. У девочек отмечали такую же тенденцию.

Таблица 3

Показатель обсемененности staphylococcus spp. на коже в очагах поражения у детей с АД (КОЕ/см^2)

Группы	St. aureus	St. epidermidis	St. saprophyticus	St. haemoliticus
Больные всего *n*=41	72,1±0,9	52,6±1,07	66,5±0,5	32,8±6,01
Здоровые лица *n*=27	3,9±0,07	6,3±0,04		

Примечание: * – показатель достоверности по отношению к здоровым лицам (P <0,05);

Исследование состояние обсемененности микробиоты показало повышенную колонизацию условно-патогенных микроорганизмов на коже в очагах поражения. Так, St. Aureus в среднем составил – 72,1±0,9, в 18,5 раз превышал показателей контрольной группы здоровых детей, тогда как уровень St. Epidermidis – 8,3 раз превышал контрольных детей и в среднем составил 52,6±1,07 КОЕ/см^2 и имели статистически достоверный характер (P<0,05).

Полученные результаты свидетельствовали о том, что у детей с АД отмечается выявляемость

патогенных форм стафилакокков с повышенной колонизацией на коже в очагах поражения, обуславливающие развития синдрома нарушения колонизационной резистентности.

Методом ПЦР исследования определяли генотипы стафилакокковой флоры, выделенных у 36 детей с АД. У всех обследованных больных взят биологический материал (соскоб кожи) для проведения определения ДНК метициллин-чувствительного и метициллин-резистентного Staphylococcus aureus, метициллин-резистентных коагулозонегативных Staphylococcus spp.(MRSA) методом ПЦР-Real-time (табл. 4).

Таблица 4

Показатели генотипов st.aureus, выделенных из кожных чешуек у детей с атопическим дерматитом

Культура St.aureus	MRSA	MSSA	MRCoNS
Всего культур *n* = 36	12	5	8
%	33,3	13,8	22,2

Результаты молекулярно-генетических исследований показали, что из 36 больных с АД у 5 б-х (13,8 %) определялось ДНК MSSA, у 8-х (22,9 %) – ДНК MRCoNS, у 12 б-х (33,3 %) – ДНК MRSA, обуславливающие развитие персистенции условно-патогенной флоры, что имеет важное значение в клиническом течении заболеваемости.

Таким образом, у детей с АД, проживающие в республики Каракалпакии отмечается рост заболеваемости атопического дерматита, осложненных метицилленрезистентной стафилакакковой флоры- метициллин-резистентного Staphylococcus aureus (MRSA) – 33,3 %, метициллин-резистентных коагулозонегативных Staphylococcus spp.(MRSA) – 22,2 % случаев, обуславливающие развитие персистентных форм инвазивной формы бактериальной инфекции с нарушением колонизационной резистентности микробиоты кожи, что способствует усугублению клинического течения дерматоза.

Выводы:

1. В республики Каракалпакии у детей по клинической формы атопического дерматита наиболее часто диагностировалась эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией – 43,4 % и лихеноидная – 22,4 % форма заболеваемости.

2. Программная диагностика степени тяжести с учетом индекса SCORAD и клинического течения дерматоза установила легкую степень тяжести – у 11 (14,5 %), среднюю степень – у 17 (22,4 %) и тяжелая степень тяжести диагностирована – у 48 детей, что составило 63,2 % случаев соответственно. При этом сезонность клинического течения отмечали – в 30,3 %, а отсутствие сезонности – в 69,7 % случаев.

3. У детей с АД, проживающие в республики Каракалпакии отмечается рост заболеваемости атопического дерматита, осложненных метицилленрезистентной стафилакакковой флоры- метициллин-резистентного Staphylococcus aureus (MRSA) – 33,3 %, метициллин-резистентных коагулозонегативных Staphylococcus spp.(MRCoNS) – 22,2 % случаев, обуславливающие развитие персистентных форм инвазивной формы бактериальной инфекции с нарушением колонизационной резистентности микробиоты кожи, что способствует усугублению клинического течения дерматоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Елисеева Т.И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии. // Педиатрия. 2017. № 96(2). С. 128–135.
2. Баязитова Л.Т. Вирулентные свойства стафилококковой микрофлоры кожи при атопическом дерматите: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.09/ Баязитова Лира Табрисовна. – Уфа, 2009. С. 22.
3. Гулямова Г.Ш. Разработка методов диагностики, лечения и профилактики атопического дерматита (клинические, генетические и иммунологические исследования). // автореф. Докт. диссертации. 2020. С. 57.
4. Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Роль Staphylococcus aureus в патогенезе атопического дерматита. Российский аллергологический журнал. 2004. № 1. С. 17–22.
5. Короткий Н.Г. Атопический дерматит у детей. Руководство для врачей 2003. С. 163–193.
6. Кочетова Ю.А., Гриненко Е.Е., Мокроносова М.А. Гиперчувствительность немедленного и замедленного типа при внутрикожном тестировании аллергенами Staphylococcus aureus и Candida albicans у больных атопическим дерматитом // Аллергология и иммунология. 2003. № 1. С. 37–40.
7. Мавлянова Ш.З. Атопический дерматит. // Монография. – Тошкент. 2014. 163 с.
8. Мокроносова М.А., Максимова А.Е., Батуро А.П. и др. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи Staphylococcus aureus и течение атопического

дерматита // Российский аллергологический журнал. 2004. № 12. С. 58–61.
9. Маннанов А.М. Клинко-иммуногенетический анализ детей больных атопическим дерматитом в узбекской популяции рожденных в условиях панмиксии и нибридинга. Автореф. д.м.н. – Ташкент. 2000. 31 с.
10. Муминова С.Р. Клинико-прогностическое значение полиморфизма некоторых генов провоспалительных цитокинов в формировании и течении атопического дерматита.// Автореферат канд. Диссерт. – Т., 2019. С. 31.
11. Мухамеджанова Р.Ш., Шадиев Х.К., Шахабиддинов Т.Т., Юлдашев М.А. Атопический дерматит у детей. Методические рекомендации. – Ташкент. 2008. № 3. С. 27.
12. Хаертдинова Л.А. Особенности клиники атопического дерматита, осложненного вторичной стафилококковой инфекцией / Л.А. Хаертдинова, Т.Г. Маланичева // Актуальные проблемы педиатрии. 2006. Т. 5, № 1. С. 791.
13. Тюрин Ю.А. Роль факторов патогенности золотистых стафилококков в развитии атопического дерматита / Ю.А. Тюрин, Д.А. Долбин // Журн. микробиол. 2008. № 4. С. 105–110.
14. Шадиев Х.К., Шахабиддинов Т.Т., Хаитов К.Н. Оценка клинических проявлений атопического дерматита с учетом индекса SCORAD. // Новости дерматологии и венерологии. 2000. № 1. С. 56–57.
15. Шайдуллина Е.В. Микробный пейзаж кожи и слизистых оболочек при атопическом дерматите у детей // Материалы межрегиональной научной сессии молодых ученых 2010 года. – Пермь: Молодые ученые – здравоохранению Урала, 2010. С. 62–68.
16. Abuabara K., Yu A.M., Okhovat J.P., Allen E., Langan S.M. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and metaanalysis of longitudinal studies. // Allergy. 2018. Vol. 73. P. 696–704.
17. Bieber T., D'Erme A.M., Akdis C.A., Traidl-Hoffmann C., Lauener R., Schäppi G., et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? // J Allergy Clin Immunol. 2017. Vol. 139. S58–S64.
18. Harris V.R., Cooper A.J. Atopic dermatitis: the new frontier. // Med J Aust 2017. Vol. 207(8). P. 351–356. DOI: 10.5694/mja17.00463

УДК: 616.153.962.4: 616.36-002:616.5

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА

Б.И. МУХАМЕДОВ, А.А. ХАДЖИМЕТОВ

Ташкентский государственный стоматологический институт

XULOSA

DERMATOLOGIK BELGILAR BILAN VIRUSLI GEPATIT BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA KALLIKREIN-KININ QON TIZIMINING HOLATINI BAHOLASH

B.I. Muxamedov, A.A. Xadjimetov

Ushbu tadqiqotning maqsadi surunkali gepatit B va C bilan og'rigan bemorlarda dermatologik belgilar bilan kallikrein-kinin qon tizimidagi o'zgarishlarning xususiyatlarini aniqlash edi. Surunkali virusli gepatit bilan kasallangan 58 bemor tekshirildi. Bemorlarning o'rtacha yoshi 35,6 ± 10,7 yoshni tashkil etdi. Kallikreinning yuqori faolligi uning prekallikreinning qondagi tarkibining sezilarli darajada pasayishi bilan birgalikda aniqlandi, bu surunkali virusli gepatit bilan og'rigan bemorlarda kallikrein-kinin qon tizimining faollashuvidan dalolat beradi.dermatologik belgilar. Shu bilan birga, kallikreinning asosiy inhibitori-alfa2-makroglobulin darajasi 93 % ga oshdi, bu proteinaza – Inhibitor kompleksining shakllanishiga va uni qon oqimidan olib tashlashga yordam beradi.

Kalit so'zlar: dermatologik namoyon bo'lgan surunkali virusli gepatit, kallikrein tizimi, alfa-2-makroglobulin.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE STATE OF THE KALLIKREIN-KININ BLOOD SYSTEM IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS WITH DERMATOLOGICAL MANIFESTATIONS

B.I. Mukhamedov, A.A. Hadjimetov

The purpose of this study was to identify the features of changes in the kallikrein-kinin blood system in patients with chronic hepatitis B and C with manifestations of a dermatological nature. 58 patients with chronic viral hepatitis were examined. The average age of the patients was 35.6 ± 10.7 years. The high activity of kallikrein in combination with a significant decrease in the blood content of its precursor, precallikrein, was revealed, which indicated the activation of the kallikrein–kinin blood system in patients with chronic viral hepatitis with dermatological manifestations. At the same time, the level of the main

inhibitor, kallikrein -α2-macroglobulin, was increased by 93 %, which contributes to the formation of the proteinase -inhibitor complex and its withdrawal from the bloodstream.

Keywords: chronic viral hepatitis with dermatological manifestations, kallikrein system, α2-macroglobulin.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА

Б.И. Мухамедов, А.А. Хаджиметов

Цель исследования явилось выявление особенностей изменений калликреин-кининовой системы крови у больных хроническими гепатитами В и С с проявлениями дерматологического характера. Обследовано 58 больных хроническим вирусным гепатитом. Средний возраст больных составил 35,6 ± 10,7 года. Выявлена высокая активность калликреина в сочетании со значительным уменьшением содержания в крови его предшественника – прекалликреина, что свидетельствовало об активизации калликреин-кининовой системы крови у больных хроническим вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера. При этом, уровень основного ингибитора калликреина-альфа2-макроглобулина, был повышен на 93 %, что способствует образованию комплекса «протеиназа – ингибитор» и выводу его из кровотока.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит с дерматологическими проявлениями, калликреиновая система, альфа-2-макроглобулин.

Одним из общих симптомов многих воспалительных заболеваний кожи является снижение барьерной функции кожи. При этих заболеваниях наблюдаются изменения в составе и расположении липидного матрикса, что может объяснить снижение барьерной способности. Эти изменения имеют далеко идущие последствия, поскольку во всем мире кожные заболевания являются одной из наиболее распространенных проблем со здоровьем и четвертой по значимости причиной несмертельного бремени болезней с учетом как дерматологических, так и социально-экономических проблем. Как известно, перед кожей стоит задача защиты организма от внешних воздействий и помощи в поддержании гомеостатической среды внутри организма. На сегодняшний день наиболее значимыми в медицинском и социальном аспекте заболеваниями из группы хронических вирусных гепатитов являются гепатиты В и С, поражения печени с доказанными системными внепеченочными проявлениями [1]. В современной медицинской литературе встречаются отдельные публикации, посвященные кожным заболеваниям у больных с хроническим вирусным гепатитом В и С, однако комплексного описания дерматологической патологии, связанной с нарушением метаболизма у больных гепатопатиями не проводилось [2, 3]. По данным литературы, внепеченочные поражения при хронической HBV-инфекции наблюдаются в 25–35 % случаев. В 40–45 % случаев у больных хроническим ВГС наблюдаются разнообразные внепеченочные проявления [4, 5]. По данным О.Н. Поздняковой и соавт. (2017), у 86,8 % больных хроническим гепатитом диагностированы дерматозы развившиеся вследствие нарушений гормонального, белкового, липидного, углеводного и витаминного обменов, выраженных в той или иной степени при различных вариантах хронической гепатобилиарной патологии. Авторы по механизму, лежащему в основе их формирования, эти патологии объединили в группу болезней «обмена веществ», так как у 73 % больных было отмечено кожный зуд [6, 7]. Зуд кожи (pruritus) – частое клиническое проявление заболеваний печени, в том числе хронических вирусных гепатитов. Частота выявления зуда кожи у больных с хроническими гепатитами вирусной этиологии в целом значительно выше, чем желтухи. Так, у пациентов с ХВГ-С она составляла от 22,67 % до 58,4 %. При ХВГ-В зуд кожи встречался намного реже – в 8 % случаев [1]. Основная причина возникновения эритемы при печеночной патологии – повышенный уровень эстрогенов в крови и нарушение метаболизма вазоактивных факторов, что ведет к увеличению содержания простациклина и оксида азота. Определенную роль играют также процессы неоангиогенеза. При микроскопическом исследовании отмечается расширение капилляров и поверхностной артериовенозной сети [8]. Красный плоский лишай (КПЛ, lichen planus) – хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся мономорфными высыпаниями в виде плоских полигональных папул краснофиолетового цвета с блестящей поверхностью и восковидным оттенком. Наряду с этим в клинической картине часто присутствует, а иногда доминирует симптоматика экстрагепатической локализации вируса [9, 10]. Это делает актуальным дальнейшее изучение не только хронических вирусных гепатитов, но и особенностей дерматозов, протекающих на их фоне. В течение хронического вирусного гепатита не менее важное значение имеют приспособительно-компенсаторные, адаптивные реакции, обеспечиваемые организму в условиях патологии его гуморальными системами. Одной из таких гуморальных систем является калликреин- кининовая система крови (ККСК). Одной из важнейших физиологических систем организма является калликреин-кинино-

вая система (ККС), играющая центральную роль в регуляции активности каскадных протеолитических систем – кининогенеза, свёртывания крови, фибринолиза, комплемента, ренин-ангиотензивной системы – и обеспечивающая процессы адаптации и защиты организма [11]. Вовлечение данной системы в патологический процесс является обязательной и неспецифической реакцией организма, носящей универсальный характер. Калликреин – ключевой компонент калликреин-кининовой системы, является адаптагеном, повышающим резистентность к стрессорным воздействиям. Механизм такого эффекта калликреина при стрессе сводится к его влиянию на функциональную активность коры надпочечников, приводящему к нормализации соотношения выработки глюкокортикоидов и минералокортикоидов [12, 13]. Калликреин плазмы занимает особое место среди протеолитических ферментов, отличаясь широким спектром биорегулирующих функций, и выполняет роль основного фермента в регуляции активности не только кининов, но и гемокоагулирующего каскада, фибринолиза, комплемента и ангиотензиновой системы. Преимущественным местом синтеза прекалликреина, его предшественника, является печень. Большинство исследователей признают обязательным реагирование калликреин-кининовой системы при вирусном гепатите [12, 14, 15].

Калликреин-кининовая система, принимает участие во внутреннем механизме образования протромбиназы, благодаря активации фактора XIIa и XIa непосредственно активируют фибринолиз, переводя плазминоген в плазмин, стимулируют активацию нейтрофилов и принимают участие в возникновении воспаления, также происходит усиление секреции IL-1, TNFa, IL-8, простагландинов и лейкотриенов и главное оказывают влияние на продукцию и секрецию оксида азота (NO), расширяющего кровеносные сосуды и являющегося мощным дезагрегантом тромбоцитов, активатором фибринолиза и медиатором в ЦНС [16, 17]. Принимая во внимание особое место калликреин-кининовой системы среди протеолитических систем, а также значение калликреина, особый интерес представляет его ингибитор – основной инактиватор плазменного калликреина, образующий с ним стабильный комплекс а-2-МГ. Поскольку синтез и метаболизм основных компонентов системы ККСК осуществляются печенью, при ее поражении может измениться участие протеолитических систем в поддержании гомеостаза при вирусной поражение печени. Целью настоящего исследования явилось выявление особенностей изменений калликреин-кининовой системы крови у больных хроническими гепатитами В и С с проявлениями дерматологического характера.

Материал и методы исследования. Обследовано 62 больных хроническим вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера. Исследования проведены в строгом соответствии с требованиями биомедицинской этики, согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на основании разрешения локального этического комитета. В группе с хроническим гепатитом по полу пациенты распределились следующим образом: мужчин – 58 %, женщин 42 %, средний возраст больных составил 35,6 ± 10,7 года. У всех пациентов получены письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения были: верифицированный диагноз хронического вирусного гепатита В и С, выявленный методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием тест системы, пациенты не получавшие противовирусную терапию.

Критерии исключения: пациенты моложе 18 лет, имеющие сопутствующий вирусный гепатит Д или другие заболевания, вызывающие поражение печени, ВИЧ-инфекцию, туберкулез легких в анамнезе, аутоиммунные, онкологические заболевания, а также беременные женщины. С целью определения контрольных значений изучаемых параметров системы гемостаза было обследовано 16 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 45 лет, давших информированное согласие на обследование, не отличавшихся от больных по полу и возрасту, не имевших по данным анамнеза, результатам биохимических и серологических исследований вирусных гепатитов, а также других заболеваний печени. В работе использованы: инструментальные исследования: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, клинико-лабораторные методы.

Состояние калликреин-кининовой системы оценивали по уровню калликреина (К), прекалликреина (ПК) и а2-макроглобулина (а2-МГ) в плазме крови, исследованных хроматографическим методом Т.С. Пасхиной с соавт. [7] и иммуноферментным методом на анализаторе «Mindray» используя наборы фирмы HUMAN. Определение активности калликреина и калликреиногена плазмы крови Калликреин (КФ 3.4.4.14) фермент класса гидролаз группы сериновых протеиназ. Основу метода определения активности калликреина составляют его катионные свойства, в силу чего он не сорбируется при низкой ионной силе раствора при pH 7,0 на DEAE-сефадексе А-50, и может быть определен в не адсорбированной фракции плазмы крови. 0,25 мл плазмы крови разводили 0,02 М фосфатным буфером pH 7,0 в 3 раза, переносили в колонку, заполненную суспензией DEAE-сефадекса А-50, приготовленную на 0,02 М Na,K-фосфатном буфере, pH 7,0. Фермент элюировали 0,02 М фосфатным буфером, содержащим 0,05 М NaCl со скоростью 1 мл в мин. До-

водили объем элюата до 5 мл. Для определения активности калликреина к элюату добавляли 0,1 М Na+, К+ – фосфатный буфер, рН 8,0, оставляли на 10 мин при температуре 25°С, затем вносили 1,5 мМ раствор БАЭЭ (-N-бензоил-L-аргинин этилового эфира). Спектрофотометрировали при 253 нм. Для определения активности калликреиногена к элюату, полученному при пропускании плазмы через колонку, заполненную DEAE-сефадексом А-50, добавляли 0,1 М Na,К-фосфатный буфер, рН 8,0 и 0,1 % раствор ингибитора трипсина из сои в 10 мМ растворе CaCl2 на 1 мМ растворе HCl. Пробу инкубировали 2 минуты при 25°С, добавляли 0,1 % раствор ингибитора трипсина из сои в 0,1 М Na,К-фосфатном буфере, рН 8,0. Через 15 минут вносили 1,5 мМ раствор БАЭЭ. Эстеролитическую активность пробы измеряли спектрофотометрически по приросту оптической плотности при длине волны 253 нм. БАЭЭ-эстеразную активность калликреина и калликреиногена выражали в миллиединицах на мл (мЕ/мл). За единицу активности принимали количество калликреина, которое катализирует расщепление БАЭЭ в стандартных условиях, освобождая 1мкМ бензоил-аргинина за 1 минуту. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладного пакета анализа табличного редактора Microsoft Excel 2002. Рассчитывались средняя выборки и ошибка средней *(M*±m). Достоверность различий для зависимых и независимых выборок между двумя средними оценивалась по f-критерию Стьюдента. Различия сравниваемых показателей принимались за достоверные результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. В настоящее время доказано, что помимо хронического воспалительного заболевания печени не менее важное значение имеют приспособительно-компенсаторные, адаптивные реакции, обеспечиваемые организму в условиях патологии его гуморальными системами. Одной из таких гуморальных систем является калликреин-кининовая система крови (ККСК). Данная система поддерживают сложные многокомпонентные протеолитические системы крови – свертывающая, фибринолитическая, комплемента и калликреин-кининовая, которые постоянно функционируют, обеспечивая стабильность внутренней среды организма в норме и при патологии, а регуляция их состояния и взаимоотношений составляет часть биохимических механизмов адаптации. Необходимо отметить, что синтез и метаболизм основных компонентов этих систем осуществляются печенью, поэтому при ее поражении может измениться участие протеолитических систем в поддержании гомеостаза при гепатитах. Активизация протеолитических систем крови при хронической вирусной гепатите отягощенный с проявлениями дерматологического характера быстро меняется под действием различных факторов. Протеолитические процессы объективно отражает состояние ингибиторной системы крови. Ее значительные резервные возможности, которые связаны с избыточным количеством ингибиторов и их взаимозаменяемостью, определяют важную роль системы в обеспечении компенсаторно-приспособительных реакций организма. Широкий спектр действия характерен для ингибитора а-2-макроглобулина (а-2-МГ), образующего стабильные комплексы с протеиназами всех классов – сериновыми, тиоловыми, кислыми, металлозависимыми и тем самым полностью угнетает их биологическую активность, быстро удаляет ферменты протеолиза из кровотока. Местом синтеза ингибитора тоже является печень. При количественной или функциональной недостаточности ингибиторов протеиназ выявлено прогрессирующее течение гепатита, развитие острой печеночной недостаточности. В проведенном нами исследовании, которое представлено в таблице 1, выявлены достоверные признаки активизации калликреин-кининовой системы. Высокая активность калликреина в сочетании со значительным уменьшением содержания в крови его предшественника – прекалликреина, указывало на активизации калликреин-кининовой системы крови у больных хронической вирусной гепатитом с проявлениями дерматологического характера, что часто сопровождается значительной повышением в крови фибринолитической активности системы свертывания крови. Так, активность калликреина у обследуемых пациентов была повышена в 2,9 раза, тогда как содержание прекалликреина была снижена в 1,6 раза относительно показателей группы сравнения.

Таблица 1

Активность калликреин-кининовой системы у больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера

№	Показатели	Здоровые лица *n*=16	Больные вирусным гепатитом *n*=62
1	Калликреин нмоль/мин/мл-	71,56±5,68	207,52±11,58*
2	Прекалликреин нмоль/мин/мл-	358,24±13,45	223,91±12,72
3	Альфа-2-макроглобулин (мг/дл)	147,34±8,43	40,93±3,21*

Примечание: * – достоверность различий P<0,05 относительно показателей группы сравнения.

Необходимо отметить, что увеличение активности калликреина (KLK) также приводит к дезактивации и к ускоренной деградации Церамидовгенерирующих ферментов, кислой сфингомилиназы и β-глюкоцераброзидазы. Все это приводит к нарушению эпидермального барьера проницаемости при проявлениях дерматологического характера. Тут важно помнить, что барьер проницаемости замедляет чрескожную испарительную потерю воды, позволяя выжить в потенциально иссушающей внешней среде, одновременно препятствуя проникновению вредных веществ, включая токсины, аллергены и патогенные микробы, так как микробный церамидаз может ещё больше снизить содержание церамида.

Активное участие альфа2-макроглобулина в функционировании многих протеолитических систем обусловливает особое положение этого белка в ряду ингибиторов протеиназ. В наших исследованиях отмечено уменьшение его содержания в крови у пациентов вирусной гепатитом с проявлениями дерматологического характера, так как комплексы протеиназа – ингибитор быстро выводятся из кровотока. Нами обнаружено закономерное согласованное включение систем протеиназа, уровень основного ингибитора калликреина -альфа2-макроглобулина, значение которого было снижено в 3,6 раза относительно показателей группы сравнения. Достоверное снижение уровня ингибитора калликреиновой системы подтверждается выводом данного комплекса из организма. Таким образом, метаболические реакции при вирусных гепатитах с проявлениями дерматологического характера имеют компенсаторно-приспособительную направленность и способствуют поддержанию гомеостаза на разных уровнях – регуляторном и гуморальном. При этом, прогрессирующие формы гепатита характеризуются своеобразием адаптационных реакций, иногда их несостоятельностью- дизадаптацией, что обусловлено мобилизацией и/или истощением резервных возможностей печени и организма в целом. На основании наших данных можно сделать вывод, что декомпенсация ККСК способствует снижению содержания Т-лимфоцитов и активации гуморального звена иммунитета. При этом, ослабление кининогенеза, ведет к нарушению гомеостаза и накоплению токсических веществ в крови, объединяемых в группу «средних молекул». Наши специальные исследования по определению этих низкомолекулярных веществ общепринятым методом с применением 10 % трихлоруксусной кислоты (ТХУ) и полиэтиленгликоля (ПОЭГ) различной концентрации позволили выявить нарушение в соотношении отдельных фракций пептидов средних молекул – снижение на 30–48 % фракций, осаждающихся 3 % ПОЭГ и увеличение на 28–36 % фракций, осаждающихся 7 % ПОЭГ при оптической плотности 254 нм и 280 нм. Необходимо отметить, что именно фазе ослабленного кининогенеза соответствовали наиболее ярко выраженные клинические симптомы дерматологического характера у больных хроническим вирусным гепатитом. Это является патогенетической основой, указывающей на нарушения функциональной активности печени.

Выводы

1. Высокая активность калликреина в сочетании со значительным уменьшением содержания в крови его предшественника – прекалликреина, свидетельствовали об активизации калликреин-кининовой системы крови у больных хронической вирусной гепатитом с проявлениями дерматологического характера. Последнее, часто сопровождается значительной повышением фибринолитической активности системы свертывания крови.

2. Снижение уровня основного ингибитора калликреина – альфа2-макроглобулина в 3,6 раза у большинства обследованных больных, сопровождается усиленным образованием комплекса «протеиназа – ингибитор» и в конечном итоге выводу его из кровотока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Flores-Chavez A., Carrion J.A., Ramos-Casals M. Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection. Rev esp sanid penit [online]. 2017. Vol. 19(3). pp. 87–97.
2. Щёкотова А.П Динамика показателей эндотелиальной дисфункции у больных с заболеваниями гепатобилиарной системы в процессе лечения // Фундаментальные исследования. 2012. № 2(2). С. 402–406.
3. Bustios C., Roman R., Davalos M. Zumaeta E. Prognosis factors in acute hepatic insufficiency. // Rev. Gastroenterol. Peru. – 2007. Vol. 27(1). P. 25–30.
4. Арямкина О.Л., Бригиневич В. Е., Виноградова И. Б. и соавт. Внепеченочные проявления хронических гепатитов В и С. Рос. Мед. Журнал. 2006. № 1. С. 27.
5. Cacoub P., Saadoun D. Hepatitis C virus infection induced vasculitis. Clin Rev Allerg Immunol, 2008. Vol. 35(1–2). P. 30–39.
6. Ван Смеден, Дж., Bouwstra J.A. Липиды рогового слоя: их роль в барьерной функции кожи у здоровых людей и пациентов с атопическим дерматитом. Курс. Пробл. Дерматол. 2016. №49. С. 8–26.

7. Сале Ф.Ф., Гебре-Мариам Т., Добнер Б., Вольраб Дж., Neubert, RHH Кожные заболевания, связанные с истощением липидов рогового слоя и заместительная терапия липидов рогового слоя. Кожная фармакология. Физиол. 2015. № 28. С. 42–55.
8. Sune D., Saadoun D. Limal N. et al. Update in hepatitis C virus associated extrahepatic manifestations. Rev Med Interne. 2007. Vol. 28(6). P. 388–393.
9. Билалова А.Р. Особенности системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени. Инфекционные болезни. 2015. Т. 13. Вып. 3., С. 37–45.
10. Морозов Ю.А. Нарушения системы гемостаза при патологии печени и их диагностика. Геморр. диатезы, тромбозы и тромбофилии. 2014. № 14. С. 162–174.
11. Дзгоева М.Г., Дзилихова К.М., Дзгоева З.Г. Функциональная активность калликреин-кининовой системы крови при нарушениях системной гемодинамики у детей // Педиатрия. 2008. Т. 87, № 2. С. 1821.
12. Яровая Г.А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор) // Вопр. мед. химии. 2001. № 1. С. 20–38.
13. Zhu Y., Underwood J., Macmillan D. et al. Persistent kallikrein 5 activation induces atopic dermatitis-like skin architecture independent of PAR2 activity. J Allergy Clin Immunol 2017;140(5):1310–1322. e5. doi:10.1016/j.jaci.2017.01.025.
14. Brattsand M., Stefansson K., Lundh C., Haasum Y., Egelrud T. Протеолитический каскад калликреинов в роговом слое. Джей Инвест Дерматол. 2005. Vol. 124. P. 198–203.
15. McGovern J.A., Meinert C., de Veer S.J. et al. Attenuated kallikrein-related peptidase activity disrupts desquamation and leads to stratum corneum thickening in human skin equivalent models. Br J Dermatol 2017;176 (1):145–158. doi:10.1111/bjd.14879.
16. Учасова Е.Г. Активность калликреин-кининовой системы и перекисное окисление липидов мокроты при ХОБЛ // Материалы Международной 65-й научной студенческой конференции им. Н.И. Пирогова / под ред. В.В. Новицкого, Л.М. Огородовой. – Томск, 2006. С. 285–287.
17. Yoon H., Blaber S.I., Li W., et al. Activation profiles of human kallikreinrelatedpeptidases by matrix metalloproteinases. Biol Chem 2013; 394(1):137–147. doi:10.1515/hsz-2012-0249

УДК:616.53-002.25:576.8.073.3

ҲУСНБУЗАР КАСАЛЛИГИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА КЛИНИК-МИКРОБИОЛОГИК ТАВСИФИ

У.Ю. САБИРОВ, Н.Р. ИНОЯТОВА, М.Р. МАХСУДОВ, Х.М. ЖАФАРОВ

«Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази» ДУК

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

У.Ю. Сабиров, Н.Р. Иноятова, М.Р. Махсудов, Х.М. Жафаров

В статье представлены состояние микробиоты кожи у больных угревой болезни. Клинико-микробиологические исследования показали, что у больных угревой болезнью на коже в очагах поражения отмечается повышенная колонизация патогенной флоры стафилококков, что свидетельствует о нарушения синдрома колонизационной резистентности микроорганизмов.

Ключевые слова: акнэ, микробиота кожи, стафилакокки, колонизация.

SUMMARY

CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ACNE

U.Yu. Sabirov, N.R. Inoyatova, M.R. Makhsudov, X.M. Jafarov

The article presents the state of the skin microbiota in patients with acne. Clinical and microbiological studies have shown that in patients with acne on the skin in the lesions there is an increased colonization of the pathogenic flora of staphylococci, which indicates a violation of the syndrome of colonization resistance of microorganisms.

Keywords: acne, skin microbiota, staphylococci, colonization.

ХУЛОСА

ҲУСНБУЗАР КАСАЛЛИГИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА КЛИНИК-МИКРОБИОЛОГИК ТАВСИФИ

У.Ю. Сабиров, Н.Р. Иноятова, М.Р. Махсудов, Х.М. Жафаров

Ушбу мақолада ҳуснбузар касаллигида беморалар терисидаги микробиота ҳолати ўрганилган. Клиник-микробиологик текширишлар шуни кўрсатдики, ҳуснбузар касаллигига дучор бўлган беморларда терининг патологик жараёнида стафилококк микроорганизмларининг кўпроқ колония ҳосил қилиши кузатилди. Бундай ҳолат терида микроорганизмларнинг колонизацияланиш синдроми ҳолатининг бузилишидан далолат беради.

Калитли сўзлар: ҳуснбузар, тери микробиотаси, стафилакокклар, колонизацияланиш.

Дерматология амалиётида тери касалликлари орасида ҳуснбузар касаллиги (ҲБ) – акне 28– 34 % ни такил қилмоқда [1–3, 6, 7, 13]. Бу касаллик ўспирин ёшларда кўпроқ учраши ҳамда касалликнинг сурункали ва олиб борилаётган даво муолажаларига резистентлик ҳолати кўпроқ учраши муаммоннинг этиопатогенетик қирраларини чуқурроқ ўрганишни талаб этади [4, 6, 11–15].

Маълумки, ҳуснбузар касаллигининг асосий маркери бўлиб тахминан 86–93 % беморларда аниқланадиган факультатив анаэроблар – Propionobacterium acnes ва Propionobacterium granulosumнинг ўсиши учун қулай бўлган анаэроб шароитлар ҳисобланади. Ушбу микроорганизмларнинг терида узоқ вақт ўсиши ва тарқалиши сенсибилизация ва касаллик қайталанишининг ривожланишига имкон яратади [2, 7, 8, 9, 12, 16].

Тадқиқот мақсади: ҳуснбузар касаллиги билан касалланган беморларда терисида микробиота ҳолатини ўрганиш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари: Назорат остидагилар 17 ёшидан 28 ёшгача бўлган 44 нафар беморни ташкил этди. Улардан 27 нафарини эркак жинсли ва 17 нафарини аёл жинсли беморлар ташкил қилди. Беморларда ҳуснбузар ташхисининг клиник турлари G. Plewig ва M.A. Kligman (1993, 2000) таснифи бўйича ҳамда касалликнинг оғирлик даражаси 1990 йилда Америка Дерматологлари Академияси томонидан ишлаб чиқилган таснифни қўллаш орқали аниқланган. Барча беморларда клиник, микробиологик ва статистик тадқиқот ишлари олиб борилди. Беморларда клиник текширишларда Plewig G. &Kligman A.M. (1994) томонидан ишлаб чиқилган таснифи бўйича касалликнинг оғирлик даражасини аниқладик.

Микробиологик текширув учун беморларнинг зарарланган терисидан патологик материал учига пахта ўралган стерил тампон 0,85 % ли натрий хлор эритмасига шимдирилиб, 2 см^2 тери соҳасида суртиб олинади. Пахтали тампон яна пробиркага қайта солиниб, 2 дақиқадан сўнг керакли озиқ муҳитларга экилади. Микроорганизмлар соф колониясини олиш мақсадида 5 % қонли агар, Эндо, Левин озиқ муҳитлари ҳамда маннит қўшилган тузли агар озиқ муҳитларига экилади ва 36,8°С ҳароратда термостатда инкубация қилинади. Умумий микроблар сони ҳамда бошқа микроорганизмлар сони арифметик усулда ҳисоблаб топилади. Назорат гуруҳини 15 – 37 ёшгача бўлган 53 нафар соғлом кишилар ташкил этди. Олинган натижаларни Шапиро-Уилка критерияларни қўллаш асосида Statistika V.55A программаси ёрдамида таҳлил қилинди.

Олинган натижалар: Клиник текширишлар шуни кўрсатдики, 44 нафар бемор ичида оғирлик даражаси бўйича касалликнинг I (енгил) даражаси 17 та беморда ташхисланди, бу эса 38,6 % ни ташкил этди, II даражаси – 16 (36,4 %), III даражаси – 11 (25 %) нафар беморда аниқланди.

Микробиологик текширишлар шуни кўрсатдики, ҳуснбузар касаллиги билан оғриган 44 бемордан 39 нафарида Micrococcaceа туркумига кирувчи Грам(+) хемоорганотропик факультатив-анаэроб бактериялар аниқланди, бу эса 88,6 % ни ташкил этди (1-жадвал). Шуни айтиш жоизки, стафилококкли микрофлоралар деярли ҳуснбузарнинг ҳамма оғирлик даражасида ундирилди.

Клиник-микробиологик текширишлар шуни кўрсатдики, ҳуснбузарнинг I даражали шаклида Staphylococcus spp.нинг папула тошмалар билан ифодаланган клиник тури кўпроқ кузатилди ва бу кўрсаткич 12 нафар (30,7 %) беморда қайд қилинди. Касалликнинг II даражали шаклида, асосан, папуло-пустулёз тошмаларида Staphylococcus spp. микрооргнизмларини ўсиши 16 нафарда ва бу эса 41,03 % да ҳамда III даражасида эса 11 нафарда (28,3 %) аниқланди.

1-жадвал

ҲБ касаллигида беморлар терисида Staphylococcus spp. нинг ўсиш кўрсаткичлари (%)

Гуруҳлар	Аниқланди Staphylococcus spp.	I *n*=17	II *n*=16	III *n*=11
ҲБ беморлар *n*=44	39 (88,6 %)*	12 (30,7 %)*	16 (41,03 %)*	11 (28,2 %)*
Соғломлар *n*=53	4 (7,5 %)			

Изоҳ: * – соғлом гуруҳларга нисбатан ишончлилик кўрсаткичи (p<0,05).

2-жадвал

ҲБ касаллигида беморлар терисида Staphylococcus spp.нинг турига нисбатан идентификацияланиш кўрсаткичлари (%)

Гуруҳлар	St. aureus	St. epydermidis	St. saprophyticus	St. haemoliticus
ҲБ беморлар *n*=39	11 (28,2 %)	8 (20,5 %)	18 (46,2 %)	2 (5,1 %)
Назорат гуруҳи *n*=53		4		

Микробиологик текшириш натижалари шуни кўрсатмоқдаки, назорат гуруҳда (соғлом) 53 нафардан 4 нафарида – St. epydermidis микроорганизмлари ундирилди ва бу кўрсаткич 7,5 % ни ташкил қилди. ҲБ билан оғриган беморларда кўпроқ St.saprophyticus – 18 нафар беморда (46,2 %), St.aureus – 11 нафарда (28,2 %), St.epydermidis – 8 нафар (20,5 %) қайд қилинди. St.haemolyticus – 2 нафар (5,1 %) беморда культурал экмада аниқланган.

Касалликнинг оғирлик даражасига нисбатан эса, ҳуснбузарнинг I даражасида кўпроқ St.saprophyticus – 7 нафар беморда, S. epydermidis – 5 нафар ҳолатда кузатилди. II даражасида эса S.aureus – 5 нафар, St.saprophyticus – 6 нафар, S. Epydermidis – 3 та ва – S.haemolyticus – 2 нафарда аниқланди. Касалликнинг III даражали шаклида эса – S.aureus – 6 нафар ва S.haemolyticus – 5 нафар беморнинг теридаги патологик жараёнларидан мос равишда ундириб чиқилди.

3-жадвал

Staphylococcus spp.нинг ҲБ касаллигининг оғирлилик даражасига нисбатан аниқланиш ҳолати (%)

Оғирлик даражаси	St. aureus	St. epydermidis	St. saprophyticus	St. haemoliticus
I даража *n*=12		5 (41,6 %)	7 (58,3 %)	
II даража *n*=16	5 (31,3 %)	3 (18,7 %)	6 (37,5 %)	2 (12,5 %)
III даража *n*=11	6 (54,5 %)		5 (45,5 %)	
Жами *n*=39	11	8	18	2

Адабиётларга кўра, касалликнинг клиник кечишида патоген микрорганизмларнинг колонизация ҳолати аҳамиятлидир. Шу боис, биз ҳам терининг патологик ўчоқларида стафилококк колониялари миқдорини ўрганиб чиқдик ва қуйидаги натижаларга эга бўлдик (4-жадвал).

4-жадвал

Ҳуснбузар касаллигида стафилококк микрофлорасининг колонизацияланиш даражаси (КОЕ)

Касаллик даражаси	S. aureus	S. epydermidis	St.
I даража *n*=12		32,8±1,3*	43,1±1,2*
II даража *n*=16	56,1±1,2*	47,6±1,2*	51,3±1,3*
III даража *n*=11	57,5±1,1*	–	58,7±1,5*
Соғлом гуруҳ	3,2±0,4		

Изоҳ: * – соғлом гуруҳларга нисбатан ишончлилик кўрсаткичи (p<0,05).

Жадвалдан кўриниб турибдики, стафилококк микрофлорасининг беморлар терисида соғлом гуруҳга нисбатан ишонарли даражада ўта юқорилиги аниқланди (p<0,05). Касалликнинг I – енгил даражасида терида St.epydermidis – 32,8±1,3 КОЕ ва St. Saprophyticus – 43,1±1,2 КОЕ миқдорида қайд қилинди. Касалликнинг ўрта II даржасида эса – S. aureus 56,1±1,2 КОЕ, St.epydermidis – 51,3±1,3 КОЕ миқдорида аниқланди. III – оғир даражасида эса S. aureus – 57,5±1,1 КОЕ ва St.saprophyticus – 58,7±1,5 КОЕ (p<0,05) миқдорда кузатилди.

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, ҳуснбузар касаллигига дучор бўлган беморларда терининг патологик жараёнида стафилококк микроорганизмларининг кўпроқ колония ҳосил қилиши кузатилди.Бундай ҳолат терида микроорганизмларнинг колонизацияланиш синдроми ҳолатининг бузилишидан далолат беради.

Шундай қилиб, микробиологик таҳлиллар шуни кўрсатмоқдаки, ҲБ билан оғриган беморларда теридаги патологик ўчоқларда Micrococcaceа туркумига кирувчи патоген бактериялардан кўпроқ St.saprophyticus – 18 на-

фар (46,2 %), St. aureus – 11 нафар (28,2 %), St. Epydermidis – 8 нафар (20,5 %) беморда учраши кузатилмоқда.

ХУЛОСА

Ҳусунбузар касаллиги беморлар терисида патологик ўчоқларда стафилакокклярнинг патогенли турларидан St.saprophyticus – 46,2 %, St. aureus – 28,2 % ва St. Epydermidis – 20,5 % да ундирилиб чиқилди.

Касалликнинг оғирлилик даражаси бўйича I даражали шаклида Staphylococcus spp. – 30,7 % да, II даражали ўрта-оғир шаклида – 41,03 % да ва III даражали оғир шаклида эса 28,3 % да аниқланди.

Касалликнинг барча турларида стафилакокларнинг колонизацияланиш ҳолати юқори даражада қайд этилди, бу эса микроорганизмларнинг колонизациляниш ҳолати синдромининг бузилишидан далолат бермоқда.

АДАБИЁТЛАР

1. Аравийская Е.Р. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности. // Ж. Лечащий врач. – М., 2003. № 4. С. 4–6.
2. Арифов С.С., Шодиев Д.Б. Состояние эндогенной интоксикации у больных угревой болезнью. // Новости дермат. И венерологии. 2001. № 4. С. 13–15.
3. Артыков А.Ф., Рахимова М.А. Применение стафилококковой вакцины в комплексном лечении угревой болезни. // Новости дерматол. и венерол. – Ташкент, 2002. № 1. – С. 40–41.
4. Багмет А.Н., Шаповалова О.В. Коррекция нарушения микробиоценоза кожи при легкой форме угревой болезни. // Дерматология и венерология. – Харьков, 2003. №1(19). С. 44–46.
5. Волкова Л.А., Халиф И.Л., Кабанова И.Н. Влияние дисбактериоза кишечника на течение вульгарных угрей. // Клиническая медицина, 2001, 79. № 6. С. 39–41.
6. Джусупгалиева М.Х., Джунусбекова К.А., Мусрепова З. др. // Угревая болезнь. Факторы микроорганизма, влияющие на эффективность терапии. Антибиотикорезистентность (сообщение II) // Новости дерматол. и венерол. 2009. № 1. С. 44–47.
7. Клинические рекомендации: Акне вульгарные/Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – Москва, 2020.
8. Мавлянова Ш.З., Тешабаева Д.А., Алимуҳамедова Ю.А. Субклассы иммуноглобулинов G, как критерии диагностики степени тяжести атопического дерматита.// Дерматовенерология и эстетическая медицина. Научно-практический журнал. 2010. № 3. С. 14–16.
9. Михайленко Т.А. Иммунокоррекция при вульгарных угрях. // тезисы докладов девятого Всесоюзного съезда дерматовенерологов . – Москва, 1991. С. 279.
10. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. – Москва, 2008, 375 с.
11. Хакимов Д.Р. Ҳуснбузар касаллигининг клиник кечишида замбуруғли сенсибилизациянинг роли ва комплекс даволаш усуллари. // дисс-серт. Иши. – Тошкент, 2019. 140 б.
12. Bataille V., Snieder H., Mac Gregor A.J., Sasieni P., Spector T.D. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. // J Invest Dermatol. 2002. Dec. Vol. 119. P. 1317–1322.
13. Mills O Jr., Thornsberry C, Cardin CW, et al. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2 % erythromycin gel versus its vehicle. Acta Derm Venereol. 2002. Vol. 82(4). P. 26020–19265.
14. Roitt I., Bristoff J., Male D. Immunology. – Mosby International Ltd. 1998. 592 p.
15. Simonart T., Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. Br J Dermatol. 2005. Vol. 153(2). P. 395–403.
16. Tan H.H. Topical antibacterial treatments for acne vulgaris: comparative review and guide to selection. Am J Clin Dermatol. 2004. Vol. 5(2). P. 79–84.

УДК: 616.071-08:618–177.112.2

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ИГЛОТЕРАПИИ НА ГИПОФИЗАРНО-ЯИЧНИКОВУЮ СИСТЕМУ ЖЕНЩИН БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

А.Б. ПАКИРДИНОВ, А.А. СИДИКОВ, Г.А. ПАКИРДИНОВА, К.М. САЙДУЛЛАЕВА

Андижанский государственный медицинский институт;
Ферганский медицинский институт г. Андижан, Фергана. Республика Узбекистан

ХУЛОСА

АТОПИК ДЕРМАТИТ БИЛАН ОҒРИГАН АЁЛЛАРДА ГИПОФИЗАР-ТУХУМДОН ТИЗИМИГА ИГЛОТЕРАПИЯ ТАЪСИР САМАРАДОРЛИГИНИ НАТИЖАЛАРИ.

А.Б. Пакирдинов, А.А. Сидиков, Г.А. Пакирдинова, К.М. Сайдуллаева

Мақолада атопик дерматит билан оғриган аёлларда гипофиз-тухумдон тизимининг дисфункцияси мавжудлиги, тухумдон фолликуляр аппарати, шунингдек, уларнинг лютеин етишмовчилиги билан намоён бўлганлиги хақида маълумотлар мавжуд. Менструал циклининг иккала босқичида нам стероидгенезининг мунтазам механизмларида етишмовчилик мавжуд аниқланди.

Калит сўзлар: атопик дерматит, игнатерапия, гипофиз-тухумдон тизими, лютеинлаштирувчи гормон, фолликулани стимулатция қилувчи гормон, эстрадиол.

SUMMARY

RESULTS OF THE EFFECTIVENESS OF ACUGLOTHERAPY ON THE HYPOPHYSAL-OVARIC SYSTEM OF WOMEN PATIENTS WITH ADOPIC DERMATITIS

A. B. Pakirdinov, A. A. Sidikov, G. A. Pakirdinova, K.M. Saidullaeva

The article presents data on the presence of dysfunction of the pituitary-ovarian system in women with atopic dermatitis, manifested by insufficiency of the ovarian follicular apparatus, as well as their luteal insufficiency. In both phases of the menstrual cycle, there was a deficiency in the regular mechanisms of steroidogenesis.

Keyword: atopic dermatitis, acupuncture, pituitary – ovarian systrm, luteinizing hormone, folliclestimulating hormone, estradiolum.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ИГЛОТЕРАПИИ НА ГИПОФИЗАРНО-ЯИЧНИКОВУЮ СИСТЕМУ ЖЕНЩИН БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

А.Б. Пакирдинов, А.А. Сидиков, Г.А. Пакирдинова, К.М. Сайдуллаева

В статье приводятся данные о наличии у женщин-больных атопически дерматитом дисфункции гипофизарно-яичниковой системы, проявляющиеся недостаточностью фолликулярного аппарата яичников, а также лютеиновой их недостаточностью. В обеих фазах менструального цикла отмечена недостаточность в регулярных механизмов стероидогенеза.

Ключевые слова: атопический дерматит, иглотерапия, гипофизарно – яичниковая система, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол.

Введение. Проблема лечения атопического дерматита [АД] является актуальной задачей современной дерматологии. Хроническое, с частыми рецидивами течение, недостаточная эффективность существующих методов лечения и профилактики вынуждает дерматологов изыскать новые, патогенетически обоснованные методы лечения. В связи с этим понятен большой интерес, который проявляется к немедикаментозным методам терапии данного дерматоза [1, 2, 4, 5, 8, 9, 10]. Одним из таких методов лечения является – иглотерапия [ИТ].

Важную роль в регуляции иммунобиологических и аллергических процессов играют нейроэндокринные механизмы, в том числе и гипофизарно-гонадная система, посредством которой реализуются многие защитно-приспособительные механизмы в условиях действия на организм различных аллергенов. В современной литературе практически отсутствуют сведения о состоянии репродуктивной эндокринной системы при АД у женщин, хотя связь заболевания с функциональным состоянием желез внутренней секреции не вызывает сомнений. Эта связь подтверждается зависимостью течения заболевания от функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы [пубертатный возраст, менструации, беременность, роды и пр.].

Иглорефлексотерапия [ИТ] в основе лечебного действия, которой лежат нейрорефлекторные механизмы, оказывает нормализующее влияние

на центральную нервную систему и её вегетативное звено, на аллергические и иммунологические процессы [3, 6, 7], однако работ об использовании этого метода у больных АД мало.

Цель исследования – является изучение состояния гипофизарно-яичниковой системы больных – женщин АД на фоне иглотерапии.

Материалы и методы исследования. В разработку было включено 47 больных АД, в возрасте от 20 до 35 лет. У 23 больных (I-группа) была лихеноидная форма, среднетяжелая степень заболевания и (II-группа) у 24 – пруригинозная форма, тяжелая степень тяжести заболевания АД. О функциональном состоянии гипофизарно-яичниковой системы судили по содержанию в плазме крови в обеих фазах менструального цикла гипофизарных гормонов – лютеинизирующий гормон [ЛГ], фолликулостимулирующий гормон [ФСГ], а также половых стероидных гормонов эстрадиола.

Результаты их обсуждение. В период настоящего обследования все больные АД в динамике находились под наблюдением врача- гинеколога. Несмотря на выявленную зависимость течения АД от функционального состояния репродуктивной системы лишь у 14 [29,2 %] женщин при клиническом обследовании была обнаружена дисфункция яичников. Для более объективной оценки функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы при АД мы сочли необходимым отдельно проанализировать результаты содержания в крови гонадотропных и половых гормонов у 14 больных с клиническими проявлениями дисфункции яичников. В таблице 1–3 приведены результаты определения в плазме крови в обеих фазах менструального цикла ЛГ, ФСГ и эстрадиола у 34 женщин, страдающих АД [I группа] и у 14 больных АД с клиническими проявлениями дисфункции яичников (II группа) в зависимости от периода заболевания.

1. Лютеинизирующий гормон гипофиза [(ЛГ]. У всех больных в период обострения заболевания концентрация лютеинизирующего гормона гипофиза в плазме крови была достоверно снижена как в фолликулиновой [P < 0,05], так и в лютеиновой [P < 0,05] фазе менструального цикла. Степень снижения уровня ЛГ в плазме крови в обеих фазах менструального цикла у всех больных АД была примерно одинаковой (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация лютеинизирующего гормона гипофиза (мМЕ/мл) в плазме крови у больных АД (M±m)

Клиническая группа больных	Фаза менструального цикла			
	Фолликулиновая		Лютеиновая	
	Обострение	ремиссия	Обострение	ремиссия
I-группа	5,94±0,42 P<0,001	9,78±0,79 P<0,001	5,78±0,52 P<0,01	8,34±0,68 P<0,01
II-группа	0,37±0,62 P<0,05	8,14±0,96 P<0,05	6,02±0,78 P<0,05	7,86±0,86 P<0,05
Контрольная группа	16,1±4,8	16,1±4,8	12,8±2,9	12,8±2,9

В период ремиссии уровень ЛГ повышался, достигая нижней границы нормы. При этом у больных I группы степень его повышения по отношению к данным в период обострения заболевания была достоверно выше в обеих фазах менструального цикла.

2. Фолликулостимулирующий гормон гипофиза [ФСГ].

Концентрация ФСГ в фолликулиновой фазе менструального цикла при обострении АД у всех больных достоверно не отличалось от нормы. В период ремиссии наблюдалось увеличение концентрации ФСГ (P < 0,05) по отношению к периоду обострения, однако его количество не выходило за пределы нормальных значений. В лютеиновой фазе уровень ФСГ в период обострения АД достоверно превышал норму, а в период ремиссии его концентрация ещё более возрастал [P < 0,001]. При этом существенной разницы в содержании ФСГ у больных обеих групп обнаружено не было (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация фолликулостимулирующего гормона (мМЕ/мл) в плазме крови у больных АД (M±m)

Клиническая группа больных	Фаза менструального цикла			
	Фолликулиновая		Лютеиновая	
	Обострение	ремиссия	Обострение	ремиссия
I-группа	18,26±1,38 P<0,05	22,03±1,42 P<0,05	11,58±0,83 P>0,05	13,,36±0,76 P>0,05
II-группа	18,78±2,09 P>0,05	22,59±3,75 P<0,05	10,67±0,73 P>0,05	15,28±1,78 P>0,05
Контрольная группа	14,2±5,1	14,2±5,1	7,5±1,5	7,5±1,5

3. Эстрадиол. Содержание эстрадиола в плазме крови у всех больных АД было значительно снижено в обеих фазах менструального цикла. Наибольшая степень его снижения отмечалось при обострении заболевания. При этом наименьшее содержание эстрадиола – в фолликулиновой и лютеиновой фазах – наблюдалось у женщин с сопутствующей дисфункцией яичников (табл. 3).

Таблица 3

Концентрация эстрадиола (пмоль/л) в плазме крови у больных АД (M±m)

Клиническая группа больных	Фаза менструального цикла			
	Фолликуловая		Лютеиновая	
	Обострение	ремиссия	Обострение	ремиссия
I-группа	0,13±0,01 P>0,05	0,18±0,01 P>0,05	0,29±0,04 P<0,05	0,37±0,03 P<0,05
II-группа	0,09±0,01 P>0,05 P_{1-2}<0,05	0,14±0,03 P>0,05 P_{1-2}>0,05	0,14±0,01 P>0,05 P_{1-2}<0,001	0,22±0,07 P>0,05 P_{1-2}<0,05
Контрольная группа	0.32±0.02	0,32±0,02	0,62±0,02	0,62±0,02

В период ремиссии заболевания у всех больных недостоверно возрастала концентарция экстрадиола по сравнению с данными в период обострения.

Вывод. В результате проведенных исследований было выявлено, что у всех больных в период обострения АД фолликулиновая фаза менструального цикла характеризуется низким содержанием в крови ЛГ, эстрадиола, лютеиновая-низкой концентрацией ЛГ. В период ремиссии заболевания у всех больных в фолликулиновой фазе менструального цикла сохранялась выраженная гипоэстрогения.

Полученные данные свидетельствуют о наличии у женщин-больных АД дисфункции гипофизарно-яичниковой системы, проявляющиеся недостаточностью фолликулярного аппарата яичников, а также лютеиновой их недостаточностью. В обеих фазах менструального цикла отмечена недостаточность в регулярных механизмов стероидогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антоньев А.А., Суворова К.Н. Атопический дерматит – диффузный нейродермит (к вопросу о терминологии). // Вестник дерматологии и венерологии 1991. № 3. С. 21–25.
2. Задорожый Б.А. Криотерапия в дерматологии. – Киев, 1985.
3. Кошелева И.В., Иванов О.Л., Куликов А.Г. и др. Озонотерапия как метод коррекции микроциркуляторных нарушений кожи у больных экземой. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – М., 2003. № 2. С. 35–45.
4. Мавров И.И. и др. К вопросу о применении рефлексотерапии в дерматологии.- В кн: тезисы докл. 4-го Респ.съезда дерматовенерологов. Украины. – Харьков. 1988. С. 142–143.
5. Тарасенко Г.Н., Тарасенко Ю.Г., Патронов И.В., Кузьмина Ю.В. К вопросу о терапии розацеа жидким азотом. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – М., 2003. № 2. С. 58–60.
6. Улугходжаев Т.У. Реабилитация детей и подростков с хроническими дерматозами при комплексном применении курортных факторов. Автореф. док.мед.наук. – Т., 2006.
7. Хасанова М.Т., Пакирдинов А.Б., Валихонов У.А. Иммунологические показатели у больных Атопическим дерматитом в процессе иглорефлексотерапии. // Медицинский журнал Узбекистана. 2007. № 4. С. 57–59.
8. Bocci V., Valacchi G., Rossi R. et all. // Platelets. 1999. Vol. 10. P. 110–116.
9. Beutner E.N., Jablonski S.,Sarzabek – Chorzelska M. et al. Studies in immunologigue. VJ – JF studies of auto – antibodies to the stratum corneum and ofin vivo fixed IgG in stratum corneum of psoriatic acales // Jnt. Arch. Allergy. 1995. Vol. 48. P. 301–323.
10. Leung D.Y. Atopic dermatitis: immunobiology and treatment with immune modulators // Clin Exp. Lmmunol. 1997. Vol. 107. Suppl. 1. P. 25–30.

УДК:616.516-07-085

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

А.Б. РАХМАТОВ, З.Ф. АШИРОВ, А.П. ХОЛИЕРОВ, К.К. Ю ЛДАШЕВ

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

ҚИЗИЛ ЯССИ ТЕМИРАТКАНИНГ КЛИНИК ПОЛИМОРФИЗМИ

А.Б. Рахматов, З.Ф. Аширов, А.П. Холиеров, К.К. Юлдашев

22 нафар қизил ясси темиратки билан оғриган беморларнинг клиник материаллари келтириб ўтилган бўлиб, улар узининг кўриниши жиҳатидан дерматознинг полиморфлиги билан ажратиб туради. Касалликнинг манифестлиги ва дори-дармонлар билан такомилланиш сабаблари келтириб утилган.

Калит сўзлар: қизил ясси темиратки, манифестация, клиника.

SUMMARY

CLINICAL POLYMORPHISM OF THE LICHEN PLANUS

A.B. Rakhmatov, Z.F. Ashirov, A.P. Kholierov, K.K. Yuldashev

There are presented clinical data of 22 patients with lichen planus characterized by polymorphism of dermatosis determinations. The causes of disease manifestations of and trends in the medicamentous correction are shown.

Keywords: lichen planus, manifestation, clinical picture.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

А.Б. Рахматов, З.Ф. Аширов, А.П. Холиеров, К.К. Юлдашев

Представлены клинические материалы 22 больных красным плоским лишаем, отличающиеся полиморфизмом проявлений дерматоза. Указаны причины манифестации заболевания и направления медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: красный плоский лишай, манифестация, клиника.

В структуре общей дерматологической патологии красный плоский лишай (КПЛ) занимает важное место, так как во многих развитых странах популяционная частота данного дерматоза составляет 1–2 % [4, 5, 14, 15, 18]. На территории Средней Азии КПЛ встречается значительно меньше, отличается полиморфизмом высыпаний и торпидностью в отношении проводимого лечения [1, 6]. Заболевание рассматривается как воспалительно-пролиферативный процесс, который проявляется образованием папулезных элементов полигональной формы, которые сопровождаются интенсивным зудом кожи. Чаще всего заболевание проявляется в возрасте 30–50 лет, причем соотношение женского и мужского пола составляет 4:1 [2, 7, 13, 16]. В настоящее время признана аутоиммунная теория КПЛ, согласно которой выявляется иммуноопосредованная активация СД8 клеток Т-лимфоцитов и основными клетками-мишенями являются кератиноциты [17, 19, 24, 25]. Подтверждением аутоиммунной природы КПЛ является сочетание указанного дерматоза с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, синдром Шегрена, тиреоидит Хашимото, витилиго, алопеция и другие [20–23]. Как и при других дерматозах в реализации проявлений КПЛ имеет психо-эмоциональный стресс на фоне общей астенизации организма [3].

Из триггерных факторов указываются определенные химические соединения (тетрациклин, сульфаниламиды, соли тяжелых металлов и др.), пищевые продукты, алкоголь [14, 15, 18]. Вначале заболевания проявления КПЛ напоминают аллерготоксическую реакцию и в последующем проявляются уже типичные морфологические элементы той или формы дерматоза.

При КПЛ могут выявляться проявления заболевания на слизистой оболочке полости рта (СОПР), особенно по линии смыкания зубов, так как это наиболее травмирующаяся зона СОПР. Отторжение зубных имплантов, острые края зубов, плохо сидящие зубные протезы – все это являются причинами появления высыпаний на СОПР [6, 10, 11].

Локализация патологического процесса и клиническая форма КПЛ определяют некоторые морфологические особенности заболевания. Классическими патогистологическими симптомами КПЛ являются: неравномерный гранулез, вакуольная дистрофия базальных клеток эпидермиса, лимфоцитарная инфильтрация дермы (признак аутоиммунного процесса). Уже при гипертрофических (веррукозных) формах КПЛ в верхних слоях дермы образуется диффузный полосовидный инфильтрат, «размывающий» нижнюю границу эпидермиса. При буллезных формах КПЛ формируется полость пузыря субэпидермально. При повреждениях волосистой части головы вокруг волосяных фолликулов формируется мощный лимфоцитарный инфильтрат (наподобие алопеции), клетки которого пронизывают все корневое влагалище волосяного фолликула. Во всех случаях в дерме выявляется периваскулярный лимфо-гистиоцитарный инфильтрат [7, 8, 23].

В настоящее время рассматривается следующая классификация КПЛ:

– L43 Красный плоский лишай (лишай Уилсона);

– L43.0 Гипертрофический красный плоский лишай;

– L43.1 Буллезный красный плоский лишай;

– L43.2 Лишаевидная реакция на лекарственное средство;

– L43.3 Красный плоский лишай подострый;

– L43.8 Другой красный плоский лишай;

– L43.9 Красный плоский лишай неуточненный.

С практической точки зрения весьма удобна следующая классификация красного плоского лишая:

– сетчатая
– гипертрофическая
– атрофическая
– эрозивно-язвенная
– буллезная
– пигментная
– КПЛ, индуцированный лекарственными средствами
– КПЛ слизистых оболочек пищеварительного тракта
– красный декальвирующий лихен (синдром Литтла-Лассюэра).

Под наблюдением находилось 22 больных с распространенными формами КПЛ, из них мужчин было 14 и женщин – 8, средний возраст составлял 41,7 года. Длительность заболевания составляла от 8 месяцев и более 10 лет. По клиническим формам заболевание распределялось следующим образом: сетчатая форма выявлена у 7 пациентов, гипертрофическая – у 5, эрозивно-язвенная – у 3, атрофическая – у 4, буллезная – у 3.

При классическом КПЛ высыпания располагаются на внутренней поверхности предплечий, запястий, поясничной области спины, на сгибательной поверхности верхних и нижних конечностей и половых органах. Волосистая часть головы, как правило, остается свободной от высыпаний. При разных формах КПЛ поражение СОПР имеет различные значения, так при сетчатой форме проявления выявляются у 5–10 % пациентов, в то время как при буллезной форме – почти у 50–70 % пациентов. На слизистой оболочке ротовой полости папулезные элементы локализуются в области щек, языка, десен, на небных дужках и небе. При поражении половых органов папулезные высыпания у мужчин, как правило, локализуются на головке полового члена, а у женщин – в области больших и малых половых губ. Высыпания бывают представлены папулами беловато-серого цвета с поверхностной исчерченностью (сетка Уикхема), но чаще образуются эрозии, эритема и атрофические рубчики. Указанные высыпания сопровождаются субъективными ощущениями в виде жжения и зуда, реже – болезненность. У 4 из 7 пациентов первичные проявления сетчатой формы КПЛ развились после приема медикаментов.

Гипертрофическая форма КПЛ (5 пациентов) проявлялась множественными, плотными, выступающими над поверхностью кожи папулами, имеющих синюшно-красную или фиолетовую окраску. Наиболее часто гипертрофические папулы локализовались у наших пациентов в области голеней и стоп, редко на кистях и туловище. Именно при данной форме КПЛ у пациентов наблюдается мучительный зуд кожи (как при узловатой почесухе). Следует указать, что интенсивный зуд стимулирует расчесывание и усиливает посттравматическую гипертрофию. В 2 случаях у пациентов наблюдались массивные гипертрофические разрастания диаметром не менее 4 см.

В противоположность веррукозной форме, при атрофическом КПЛ выявляются мелкие очаги атрофии серо-розового цвета с четкими границами и в диаметре составляющие 1–2 см. У одного из 4 пациентов вокрег указанной атрофии выявлялся периферический валик синюшно-фиолетового цвета. У двоих пациентов заболевание началось с формирования очагов атрофии, причем в местах излюбленной локализации – сгибательная поверхность верхних и нижних конечностей. При атрофической форме не наблюдается поражение СОПР.

Эрозивно-язвенная форма КПЛ характеризуется появлением очагов в местах частой травматизации, компрессии и расчесывания кожи. В 3 наблюдаемых случаях первоначально появлялись типичные папулы, которые впоследствии под влиянием механических триггеров, превращались в эрозивно-язвенные образования.

Следует указать, что заживление экскориаций, микротравм в очагах поражений, скомпроментированных хроническим воспалением, замедляется, снижается репарация кожи, тем самым формируются эрозии и язвы. Присоединение вторичной инфекции только усугубляет кожный процесс. Необходимо указать одну деталь, свойственную для данной формы КПЛ – наличие типичных папулезных элементов фиолетово-синюшного цвета по периферии эрозивных образований. При локализации эрозий на СОПР проявления могут напоминать пемфигус, от которого они отличаются отрицательным краевым симптомом Никольского.

В отдельных случаях может развиваться буллезная форма КПЛ (3 пациента), при которой могут образовываться пузыри с плотной покрышкой в диаметре 2-5см, причем рядом выявляются классические папулезные высыпания рассматриваемого дерматоза. У двух больных содержимое пузырей было серозным, у одного – геморрагическим. У всех трех пациентов были выявлены эрозивные высыпания на СОПР и у одного дополнительно на половых органах. Следует указать, что при других буллезных дерматозах, в частности, при вульгарной пузырчатке покрышка пузырей тонкая, в то время при КПЛ она очень плотная.

Ониходистрофии были выявлены у 14 из 22 больных КПЛ, которые проявлялись в виде онихолизиса, субунгвального гиперкератоза и птеригиума (разрастание эпонихии), причем последний симптом является весьма патогмоничным для данного дерматоза. Из анамнеза было установлено, что установленные ониходистрофии были вторичного характера, т.е. появились на фоне существующих типичных кожных проявлений заболевания. В любом случае не исключается присоединение вторичной микотической инфекции, что может изменить клиническую симптоматику ониходистрофии, свойственной для КПЛ.

Указывая клинический полиморфизм КПЛ нельзя не упомянуть о таком атипичном проявлении, как синдром Литтла-Лассюэра (красный декальвирующий лихен), который проявляется очаговой рубцовой алопецией волосистой части головы, нерубцовой алопецией подмышечных впадин и наличием фолликулярных папул на коже туловища, верхних и нижних конечностях. Заболевание характеризуется постепенным выпадением волос и атрофией кожи. В подмышечных впадинах и в области лобка волосы выпадают позднее и то не во всех случаях. Папуля на кожных покровах имеют классическую симптоматику (полигональная форма, цвет, сетчатость рисунка и др.). Восстановление роста волос при данном заболевании не наблюдается.

В некоторых случаях у одного и того больного могут выявляться клинические проявления различных форм красного плоского лишая, что является подтверждением полиморфизма дерматоза [9].

Исходя из клинического полиморфизма в настоящее время разработаны многочисленные методы лечения, которые в определенной степени способны решать проблему красного плоского лишая [1, 4, 5, 12].

Таким образом, красный плоский лишай отличается выраженным клиническим полиморфизмом, который необходимо учитывать, во-первых, при проведении дифференциальной диагностики, во-вторых, при выборе патогенетически обоснованной терапии. Аутоиммунная природа дерматоза предусматривает применение базисной терапии в виде иммуномодулирующих препаратов и детоксицирующих средств. Красный плоский лишай, в любом случае, отличается торпидностью в отношении проводимой терапии и медленным разрешением проявлений дерматоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азизов Б.С. Применение отечественного энтеросорбента Ау-Л в комплексном лечении больных красным плоским лишаем. // Медицинский журнал Узбекистана. 2005. № 6. С. 42–44.
2. Акинфеева В.Б., Арутюнов С.Д., Брагина Е.Е., Перламутров Ю.Н. Клинико-морфологическое обоснование комплексного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с применением биополимерных пленок. // Dental. Forum. 2005. № 4. С. 24–29.
3. Баркова С.В. Эффективность применения транскраниальной электростимуляции с целью коррекции психофизиологического статуса больных красным плоским лишаем. // Весте. Вол. ГМУ.-2007. № 1. С. 32–35.
4. Беренбейн Б.А. Лихены. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей.-Москва.-Медицина. 1995. С. 120–178.
5. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Т.Фитцпатрику: атлас-справочник.-Москва.-Практика. 2007.
6. Камилов Х.П., Адилходжаева З.Х., Ибрагимова М.Х. Изменения слизистой оболочки полости рта при буллезных дерматозах. // Узбекистон тиббиет журнали. 2017. № 4. С. 4–8.
7. Кривошеев А.Б., Кривошеев Б.Н. Красный плоский лишай и очаговая алопеция, спровоцированные амиксоном у больных сахарным диабетом и хроническим гепатитом. //Росс. журн.кож.вен.бол.-2006. № 1. С. 28–33.
8. Кряжева С.С., Снарская Е.С. Узловатая почесуха, имитирующая бородавчатую форму

красного плоского лишая. // Росс. журн. кож. вен. бол. 2006. № 5. С. 27–29.
9. Матушевская Е.В., Богуш И.Г., Нажмутдинова Д.К., Жомова Т.В. Сочетание клинических форм красного плоского лишая у одного больного // Вестн. дерматол. 2003. № 4. С. 46–47.
10. Молочков В.А., Снарская Е.С., Кряжева С.С. Эритематозная форма красного плоского лишая // Росс. журн. кож. вен. бол. 2006. № 5. С. 41–44.
11. Молочкова Ю.В. Красный плоский лишай и лихеноидные дерматозы. – Москва. 2016.
12. Новозинская Э.С., Корсунская И.М. Современный взгляд на лечение красного плоского лишая. //Клин.дерматол. 2007. № 5. С. 43–47.
13. Петрова Л.В., Вавилов А.М. Инфильтративная форма красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. // Вест. последипл. мед. обр. 2001. № 4. С. 52–56.
14. Самцов А.В., Барбинов В.В. Дерматовенерология. – Санкт-Петербург. 2008.
15. Таджибаев Т.Т. Красный плоский лишай. – Ташкент. 1968.
16. Carrozzo M., Thorpe R. Oral lichen planus – a review. // Minerva Stomatol. 2009. Vol. 58. P. 519–537.
17. Chang J.Y., Chang C.P., Hsiao C.K. Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies Chinese patients with oral lichen planus. // J. Oral. Path. Med. 2009. Vol. 38. P. 48–54.
18. Farhi L., Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors a clinical management of oral lichen planus. //Clin.Dermatol. 2010. Vol. 28. P. 100–108.
19. Javvadi I.R., Parachuru V.P., Milne N.J. Regulatory T-cells and IL-17-cells infiltrate oral lichen planus lesions. // Pathology. 2016. Vol. 48. P. 564–573.
20. Kobayashi T., Hatamochi A., Kamada N. Systemic lupus erythematosus with lichen planus-like eruptions associated with pericarditis. // J. Dermatol. 2008. Vol. 35. P. 306–307.
21. Likar-Manookin K., Stewart C., Al-Hashimi I. Prevalence of oral lesions of ,autoimmune etiology in patients with primary Sjogrens syndrome. // Oral. Dis. 2013. Vol. 19. P. 598–603.
22. Lo Muzio I., Santarelli A., Campisi G. Possible link between Hashimoto thyroidits and oral lichen planus a novel association found. // Clin. Oral. Investig. 2013. Vol. 17. P. 333–336.
23. Trucci V.M., Salum F.G., Cherubini K. Interrelationship of dendritic cells, type 1 interferon system, rergulatory T-cells and toll-like receptors and their role in lichen planus and lupus erythematosus – a literature review. // Arch. Oral. Biol. 2013. Vol. 58. P. 1532–1540.
24. Wang K., Miao T., Lu W. Analysis of oral microbial community and Th17-associated cytokines in saliva of patients with oral lichen planus. // Microbiol.Immunol. 2015. Vol. 59. P. 105–113.
25. Zhang J., Wei M.H., Lu R. Declined hTERT expression of peripheral blood CD4+ T cells in oral lichen planus correlated with clinical parameter. // J. Oral. Pathol. Med. 2016. Vol. 45. P. 516–522.

УДК:616.5-003.829-092-079.6

МОДИФИЦИРУЕМЫЕ И НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕЛАЗМЫ

Н. ХОДЖАЕВА

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

МЕЛАЗМА РИВОЖЛАНИШИ УЧУН МОДИФИЦИРЛАНГАН ВА МОДИФИЦИРЛАНМАГАН ХАВФ ОМИЛЛАРИ

Н. Ходжаева

Сўнгги пайтларда тери патологияси таркибида меланин дисхромиясига кўпроқ эътибор қаратилмоқда. Пигментация касалликларига мойиллик Фицпатрик типидаги III–IV териси бўлган одамларда намоён бўлади ва жуда катта фарқ қилади: Сингапурдаги енг паст кўрсаткич 10,2 % дан Бразилияда 61 % гача. Турли мамлакатларда ўтказилган эпидемиологик тадқиқотларга кўра, мелазма аёлларда 25–30 %, асосан туғиш ёшидаги ва эркакларда 10 %, оғиз контрацептивларини (КОК) ишлатадиган аёлларнинг 11,3–46 % да, 14,5 % да учрайди. Ҳомиладор аёлларнинг 56 % ва турли этник гуруҳлар ва тери фототиплари ўртасида мелазма тарқалишида катта фарқларга қарамай, унинг асосий ривожланиши ультрабинафша нурланишнинг сурункали таъсири остида яшовчи репродуктив ёшдаги аёлларда кузатилади. Аёлларда мелазма ривожланиши уларнинг ҳаёт сифатига сезиларли таъсир кўрсатади, лекин айни пайтда неоплазия, шу жумладан меланома учун олд шартларни яратади.

Калит сўзлар: мелазма, лазер терапияси, мелазманинг эпидермал, дермал ва аралаш морфологик тури, меланома.

SUMMARY

MODIFYABLE AND NON-MODIFYABLE RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF MELASMA

H. Ходжаева

Recently, in the structure of skin pathology, more and more attention is paid to melanin dyschromia. The tendency to pigmentation disorders is expressed in individuals with Fitzpatrick type III-Y skin and varies greatly: from the lowest rate of 10,2 % in Singapore to 61 % in Brazil. According to epidemiological studies conducted in different countries, melasma occurs with a frequency of 25–30 % among women, mainly of childbearing age and 10 % among men, in 11,3–46 % of women who use oral contraceptives (COCs), in 14,5–56 % of pregnant women, and despite large differences in the prevalence of melasma between different ethnic groups and skin phototypes, its predominant development is observed in women of reproductive age living under conditions of chronic exposure to ultraviolet radiation. The development of melasma in women has a significant impact on their quality of life, but also creates preconditions for neoplasia, including melanoma.

Keywords: melasma, laser therapy, epidermal, dermal and mixed morphological type of melisma, melanoma.

РЕЗЮМЕ

МОДИФИЦИРУЕМЫЕ И НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕЛАЗМЫ

Н. Ходжаева

В последнее время в структуре патологии кожи все больше внимания уделяется меланиновым дисхромиям. Склонность к расстройствам пигментации выражена у лиц с III–V типом кожи по Фицпатрику и сильно варьирует: от самого низкого показателя в 10,2 % в Сингапуре до 61 % в Бразилии. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, мелазма встречается с частотой 25–30 % среди женщин, преимущественно детородного возраста и 10 % среди мужчин, у 11,3–46 % женщин, употребляющих оральные контрацептивы (КОК), у 14,5–56 % беременных, и, несмотря на большие различия в распространённости мелазмы между различными этническими группами и фототипами кожи, преимущественное ее развитие отмечается у женщин репродуктивного возраста, проживающих в условиях хронического воздействия ультрафиолетового излучения. Развитие мелазмы у женщин оказывает существенное влияние на качество их жизни, но и создает предпосылки для неоплазии, в том числе меланомы.

Ключевые слова: мелазма, лазерная терапия, эпидермальный, дермальный и смешанный морфологический тип мелазмы, меланома.

Введение. По мнению специалистов Всемирной организации здравоохранения, мелазма встречается в 25–56 % случаев у женщин, а доля меланиновых дисхромий и связанных с этим неоплазм, резко возросла в последние годы [11]. Так, в США число болезней кожи и подкожной клетчатки за период с 1990–2017 гг. увеличилось с 821.6 до 884.2 на 100000 населения, причем, у женщин этот показатель составил 799.23 в 2017 году; малигнизирующая меланома имела частоту 42,74, карцинома кератиноцитов – 14,42 (Luughter M.R., 2020) [10]. Все чаще авторы связывают развитие мелазмы с генетической предрасположенностью и ее реализацией при неблагоприятных условиях внешней среды, с нарушениями рецепции эстрадиола и прогестерона, а также приемом КОК (Anello M,2019; Telenti A, 2016) [1, 12]. Для эффективного лечения меланиновых дисхромий характерна направленность на широкое использование современных методов лазеротерапии и ингибиторов ангиогенеза, меланогенеза, особенно у женщин, принимающих КОК, с сопутствующими заболеваниями [6, 15]. Несмотря на постоянное совершенствование современных методов диагностики и лечения, наличие высокоэффективных защитных кремов от UVB, частота рецидивов мелазмы не снижается [5]. Возможно, это связано с недостаточным знанием генетических, морфологических и клинических особенностей течения заболевания [7]. В свете вышеизложенного актуальным является изучение триггеров, факторов риска мелазмы, а также особенностей полиморфизма генов рецепторов половых стероидов и тирозиназы в реализации пигментной дисхромии кожи.

Цель работы – определение модифицируемых и немодифицируемых факторов риска мелазмы.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 194 женщины, обратившиеся в ГУ «РСНПМЦДиВК» в период с 2018–2022 гг. (июнь). Из них 162 женщины были с мелазмой (основная группа), а 32 женщины, обратившиеся по поводу возрастных изменений кожи лица, составили контрольную группу. Возраст женщин основной группы составил от 18 до 57 лет, распределение по возрасту показало, что преобладали лица 18–45 лет ($n = 140$), причём, женщин до 35 лет было 77 (47,5 %), а женщин 35–45 лет – 63 (38,9 %), лица старше 45 лет составили 22 (13,6 %) (рис. 1).

Распределение женщин по возрасту

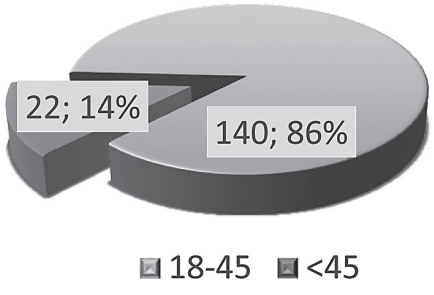


Рис. 1. Распределение женщин с мелазмой по возрасту

Средний возраст женщин основной группы составил 35,5±0,7 лет, в контрольной группе были женщины аналогичного возраста (средний возраст 36,1±0,3 года) (p>0,05). Все женщины были узбекской популяции, проходили обследование и лечение амбулаторно.

Распределение пациенток в зависимости от типа кожи (по Фицпатрику, 1975) показало преобладание женщин с III типом кожи – 96 (59 %), а женщин с I, V, VI типом кожи не было.

Все женщины были консультированы терапевтом для выявления соматической патологии. При необходимости для консультирования привлекались узкие специалисты: эндокринолог, гастроэнтеролог, кардиолог.

Молекулярно-генетические исследования проводили на базе лаборатории Кани-Лаб в рамках двустороннего договора. Эти исследования проведены 70 женщинам основной группы и 25 женщинам контрольной группы. Все женщины были одной расы, родились в Узбекистане, проживали в г. Ташкенте, т.е. их место рождения и проживания ограничилось одним регионом. Изучен однонуклеотидный полиморфизм (SNP) 3 генов-кандидатов: гена рецептора эстрогена бета-ESR2, гена рецептора прогестерона – PGR, гена тирозиназы TYR.

Результаты и их обсуждение. Как показали наши наблюдения, давность заболевания составила от 3 месяцев до 2,5 лет, в том числе до 1 года – у 133 (82,1 %), от 1 года до 2 лет – у 24 (14,8 %) и свыше 2 лет – у 5 (3,1 %). На длительное пребывание под открытыми солнечными лучами (более 1 часа) указали 115 (70,1 %) больных, на прием пероральных контрацептивов указали 65 (40,1 %)больных. Из провоцирующих факторов начала заболевания женщины отметили связь с избыточным воздействием солнечных лучей, беременностью, приемом оральных контрацептивов, травмой, воспалением (табл. 1).

Таблица 1

Факторы, ассоциированные с развитием мелазмы

Провоцирующий фактор	Основная группа, *n*=162		Контрольная группа, *n*=32		p	RR
	n	%	*n*	%		
Длительное пребывание на солнце	115	70,1	25	78,1	p>0,05	0,69
КОК	65	40,1	8	25,0	p<0,05	2,01
Травмы (в т.ч. инвазивные косметологические процедуры)	8	4,9	4	12,5	p<0,05	0,36
Воспалительные процессы в области лица	18	11,1	5	15,6	p>0,05	0,68
Беременность	26	16,0	3	9,3	p<0,05	1,69
Не использование солнцезащитных средств	116	71,6	5	15,6	p<0,05	13,6

У женщин контрольной группы мелазма развивалась при беременности, однако впоследствии исчезала спонтанно, тогда как у женщин основной группы мелазма после беременности исчезала частично. Согласно нашим данным, прием КОК также был значимым фактором развития мелазмы, что, возможно, обусловлено наличием эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в клетках кожи и меланоцитах. Наличие рецепторов к половым стероидам на меланоцитах обусловливает предпосылки к их гиперактивации и последующей избыточной продукции меланина. Кроме того, эстрогены и прогестерон запускают активацию транскрипции тирозиназы и таутомеразы допахрома, участвующих в меланогенезе. Механизмы действия эстрогенов и прогестерона в патогенезе мелазмы, а также зависимость эффекта от состояния рецепторного аппарата и реализации гормонального эффекта до конца не расрыты и нуждаются в детализации.

У женщин контрольной группы в наших наблюдениях достоверно реже отмечался прием КОК, но достоверно чаще у них были выявлены травмы кожи и тканей лица вследствие предшествовавших косметологических процедур, которые, однако не были значимыми факторами риска развития мелазмы.

Как видно из наших результатов, длительное пребывание на солнце не является значимым фактором риска развития мелазмы, оно одинаково часто встречалось у женщин опытной и контрольной групп. В тоже время, женщины контрольной группы достоверно чаще, чем женщины с мелазмой, пользовались солнцезащитными кремами с UV фильтрами. Не использование

солнцезащитных средств является значимым фактором риска мелазмы при RR = 13,6. Мы полагаем, что у женщин контрольной группы неблагоприятное воздействие УФО было предотвращено, тогда как у женщин опытной группы оно реализовалось в полной мере. Из литературы известно, что при мелазме усилена экспрессия меланоцитстимулирующего гормона, а УФО является активатором рецепторов для этого гормона [13]. Механизмы воздействия УФ-лучей состоят также в активации фосфолипаз С и Д и пути передачи сигналов через диацилглицерин (ДАГ), который активирует тирозиназу и синтез меланина; УФО усиливает активность рецепторов меланоцитстимулирующего гормона – рецептор меланокортина-1 MCR-1 на меланоцитах; под воздействием UVB активируется белок p53,который в гепатоцитах усиливает транскрипцию HNF-1 alpha (hepatocytenucleartranscription factor-1alpha), который индуцирует тирозиназу, что в свою очередь активирует выработку меланина даже в отсутствие кератиноцитов [4]. УФ-излучение увеличивает выработку плазмина кератиноцитами, под действием которого усиливается синтез арахидоновой кислоты и альфа-меланокортина, а видимый свет через взаимодействие с опсином-3 может участвовать в патогенезе мелазмы у лиц с темной кожей – IV, V, VI типом по Фицпатрику [2, 3].

Оценка соматической патологии у женщин основной группы показала, что у лиц основной группы достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались заболевания печени и желчных путей, анемия, артериальная гипертензия, патология щитовидной железы, пизбыточный вес. Частота встречаемости ожирения, заболеваний почек, репродуктивной системы, органов дыхания была идентичной как среди женщин с мелазмой, так и в контрольной группе (табл. 2). При этом относительный риск развития мелазмы был высок у женщин с заболеваниями печени и желчного пузыря (RR = 4,81), избыточным весом и нарушением толерантности к глюкозе при RR = 2,46 и RR = 2,48 соответственно.

Таблица 2

Соматические заболевания у женщин с мелазмой

Вид патологии	Основная группа, *n* = 162		Группа сравнения, *n* = 32		p	RR
	n	%	*n*	%		
Артериальная гипертензия	36	22,2	4	12,5	p < 0,05	2,00
ИБС	2	1,2	1	3,1	p > 0,05	0,39
Заболевания печени и желчного пузыря в анамнезе	66	40,7	4	12,5	p < 0,05	4,81
Заболевания щитовидной железы в анамнезе	19	11,7	4	12,5	p > 0,05	0,93
Сахарный диабет 2 типа	12	7,4	1	3,1	p < 0,05	2,48
Нарушение толерантности к глюкозе	51	31,5	5	15,6	p < 0,05	2,48
Заболевания ЛОР-органов	10	6,2	4	12,5	p < 0,05	0,46
Заболеванияоргановдыхания	10	6,2	2	6,2	p > 0,05	0,99
Заболеванияпочек и МВП	12	7,4	3	9,4	p > 0,05	0,77
Заболеванияоргановрепродуктивнойсистемы	22	13,5	4	12,5	p > 0,05	1,10
Аллергия	19	11,7	2	6,2	p < 0,05	1,99
Избыточныйвес	63	38,9	6	18,7	p < 0,05	2,76
Ожирение	14	8,6	2	6,2	p > 0,05	1,42
Анемия	58*	35,8	8	25,0	p < 0,05	1,67

Аллергия также явилась значимым фактором развития мелазмы при RR=1,99. Из литературы известно, что при мелазмев коже количество тучных клеток выше, чем в неповрежденной коже. УФО провоцирует высвобождение гистамина из лаброцитов, а связывание гистамина с рецептором Н2 активирует путь тирозиназы и стимулирует меланогенез. Кроме того, УФ-излучение также увеличивает выработку триптазы тучных клеток, которая активирует предшественники матричной металлопротеиназы (matrixmetalloproteinase, MMP), разрушающей коллаген IYтипа, тем самым повреждая базальную мембрану. Гранзим Б, высвобождаемый непосредственно тучными клетками, дополнительно повреждает внеклеточный матрикс (ECM). Триптаза также может способствовать солнечному эластозу, вызывая выработку эластина. Тучные клетки индуцируют гиперваскуляризацию, секретируя белки, такие как фактор роста эндотелия сосудов (от англ. vascularendothelialgrowthfactor, VEGF), фактор роста фибробластов-2 (от англ. fibroblastgrowth factor-2, FGF-2) и трансформирующий фактор роста-В (от англ. transforminggrowthfactor-B, TGF-B) [4,9]. Эти ангиогенные факторы увеличивают размер, плотность и степень дилатации сосудов в пораженной коже и представляют другую терапевтическую мишень при лечении мелазмы.

В наших наблюдениях сопутствующие соматические заболевания также были связаны с морфологическим типом мелазмы: у лиц с аллергией достоверно чаще отмечался дермальный тип мелазмы, при НТГ и СД2 достоверно реже отмечался смешанный тип, при заболеваниях печени и ЖВП, а также у лиц с избыточным весом все 3 типа мелазмы чаще выявлялся эпидермальный тип поражения (табл. 3).

Таблица 3

Частота встречаемости морфологических типов мелазмы от коморбидности

Влияющий фактор	аллергия		Заболевания печени и ЖВП		НТГ+СД2		Избыточный вес	
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
Дермальный	11	57,9	21	31,8	25	39,7	22	34,9
Эпидермальный	3	15,8	27	40,9	27	42,9	25	39,7
Смешанный	5	26,3	18	27,3	11	17,5	16	25,4
Всего	19	100,0	66	100,0	63	100,0	63	100,0

Таким образом, дермальный тип поражения при мелазме чаще отмечается при коморбидности аллергическими заболеваниями, эпидермальный – при заболеваниях печени и ЖВП, НТГ, а при развитии смешанного типа в равной степени значимы несколько факторов: аллергия, заболевания печени и ЖВП, избыточный вес. В целом, мелазма развивается у женщин с III типом кожи по Фицпатрику, а значимым фактором является прием КОК, не использование солнцезащитных кремов.

При изучении полиморфизма гена эстрогенового рецептора ESR2, были выявлены отличия между опытной и контрольной группами по 4 SNP, при которых RR для неблагоприятных аллелей составил 3,01, а для гетерозигот – 3,02. Так, изучены следующие полиморфизмы гена эстрогенового рецептора ESR2: rs 750091675 (c.541_543delAAT), IVS8+7G>A, A252T, A468V, C503Y. Выявлено, что для SNP rs750091675 (c.541_543delAAT) частота диких (нормальных) аллелей AAT составила 99,3 % и 100 % в опытной и контрольной группе соответственно, а благоприятный генотип AAT/AAT встречался в 98,6 % случаев в опытной группе и в 100 % случаев в контрольной группе. Неблагоприятный генотип del/del для SNP rs750091675 (c.541_543delAAT) не встречался в обеих группах, а гетерозиготы AAT/del встречались в опытной группе в 1,4 % случаев против 0 % в контроле. Относительный риск для аллеля del в развитии мелазмы составил RR=3,01, а для гетерозиготного генотипа AAT/del – RR=3,02, что указывает на некоторую значимость данного однонуклеотидного полиморфизма в развитии мелазмы у женщин.

Для 4 SNP ESR2 (rs 750091675, rs 910792156, rs543025691, rs 188329310) в основной группе были выявлены гетерозиготы (в 1,4 % случаев по каждому), тогда как в контрольной группе все женщины были гомозиготы по благоприятному аллелю, носителей мутантного гомозиготного неблагоприятного генотипа не было. Поэтому относительный риск мелазмы при однонуклеотидных полиморфизмах SNP rs 750091675, rs 910792156, rs543025691, rs 188329310 составил R= 3,01 для неблагоприятных аллелей, для гетерозигот – RR=3,02. Это указывает на некоторую связь полиморфизмов гена ESR2 с развитием меланиновой дистрофии кожи у женщин. По SNP rs 764031807 были выявлены гетерозиготы как в основной, так и в контрольной группах с частотой 1,4 % и 4,8 %, носителей мутантного генотипа не было. Изучение SNP гена прогестерона включало 4 вида однонуклеотидных полиморфизмов: rs 2020878 (Gly862Gly), rs 1042838 (Val660Leu), rs 757924260 (Gly484C), rs 11571145 (Pro186Leu). Наши результаты показали, что протективный аллель A SNP rs 2020878 встречался в 97,9 % случаев в основной группе и в 100 % в контроле, при этом в группе женщин с мелазмой гетерозиготы AG встречались в 4,3 % случаев, относительный риск RR для неблагоприятного аллеля G составил RR=9,17, а для гетерозиготного генотипа – R=9,35. Для SNP rs 1042838 PGR было обнаружено, что неблагоприятный аллель T встречается с частотой 17,1 % в опытной группе против 7,1 % в контроле, гомозиготы по неблагоприятному аллелю были только в основной группе – 4,3 %, а количество гетерозигот GT составило 25,7 % в основной группе против 14,3 % в контрольной ($p<0,05$). Относительный риск для неблагоприятного аллеля T составил R=2,69, для генотипа TT – R=9,36, гетерозиготного генотипа GT – R=2,08. Из базы данных NCBI Gene известно, что для rs 1042838 PGR частота встречаемости благоприятного аллеля G у азиатов больше, чем у европеоидов: 0,98888 против 0,836901, а в целом в популяции – 0,8472; частота встречаемости неблагоприятного аллеля у азиатов очень редко наблюдается – 0,01; у европиоидов -0,160, а в целом по популяции – 0,16; наличие неблагоприятного генотипа TT rs 1042838 в 1,42 раза увеличивает риск рака яичника, а у гетерозигот – в 1,28 раз в популяции женщин индонезии.

Для SNP rs 75792426 и rs 11571145 в наших наблюдениях в опытной группе было по 1 гетерозиготе и генотип CT был выявлен в 1,4 % случаев, частота неблагоприятного аллеля T для обоих полиморфизмов составила 0,7 %, а RR=3,01. По данным литературы известно, что миссенс мутации rs 75792426 встречаются крайне редко, а благоприятный генотип CC имеет место в 0,999; SNP rs 11571252 встречается с частотой 0,0156 в общей популяции, а у азиатов – крайне

редко, при этом мутация ведет к замене пролина на лейцин, но, т.к. обе аминокислоты являются гидрофобными, свойства белка не меняются, мутация не ведет к клиническим последствиям, мутация локализуется в некодирующей зоне транскрипта. В тоже время, регуляторные свойства данных SNP гена PGR еще не изучены и могут иметь значение при орфанных заболеваниях и для предиктивно-превентивной персонифицированной медицины [7, 8]. Выявление данного полиморфизма у женщин с мелазмой в нашей выборке (азиаты) указывает на его значимость в реализации предрасположенности к мелазме.

В нашей работе выявлены 4 значимых SNP для гена PRG, когда RR для неблагоприятного аллеля T rs 1042838 составил 2.69, для генотипа TT – 9,36; для SNP rs 2020878 RR для неблагоприятного аллеля G=9,17, генотипа AG – 9,35; для rs 75792426 и rs 11571145 RR для неблагоприятных аллелей составил по 3,01, а для гетерозиготного генотипа – 3,02. Корреляционная связь благоприятных аллелей гена прогестерона и эпидермального типа мелазмы была средней силы для rs75792426 (Gly484C) gen PGR r=0,346, p=0,03, а для rs 2020878 (Gly862Gly) gen PGR r=0,311, p=0,04. Таким образом, однонуклеотидный полиморфизм гена прогестерона rs 1042838 и rs 2020878 при носительстве неблагоприятных аллелей T и G соответственно представляет риск для развития мелазмы при RR–2,7 и 9,17, а носительство благоприятных аллелей SNP rs 75792426 а rs 2020878 положительно коррелирует с развитием эпидермального типа мелазмы, т.е. обусловливает протективный эффект от глубокого поражения кожи.

Как показали наши результаты, пусковыми факторами развития меланиновой дистрофии являются УФО и прием КОК; значимыми модифицируемыми факторами риска мелазмы у женщин являются следующие: отказ от солнцезащитных кремов, коморбидность (заболевания печени и ЖВП, артериальная гипертензия, СД2, аллергия, избыточный вес, ожирение, анемия), при коррекции/контроле которых можно нивелировать их эффект. Не модифицируемыми факторами риска мелазмы являются фототип кожи, однонуклеотидные полиморфизмы генов эстрогенового рецептора 2, прогестерона и тирозиназы (рис.)

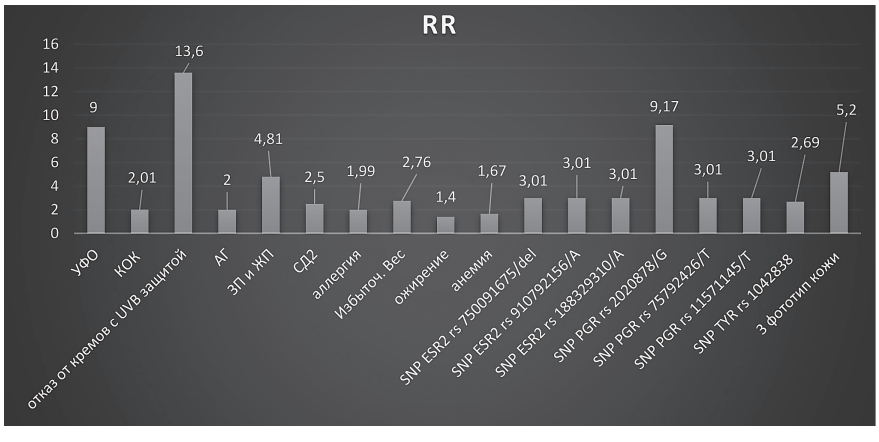


Рис. 2. Значимые факторы в реализации меланиновой дисхромии.

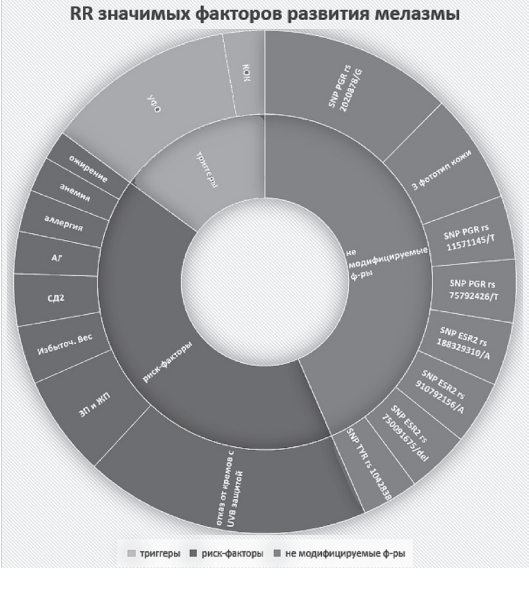


Рис. 3. Весовой вклад факторов в развитие мелазмы.

Выводы

1. Значимыми модифицируемыми триггерами и факторами риска развития мелазмы является прием КОК (RR = 2,1) и отсутствие UV защиты кожи лица (RR = 13,6), заболевания печени и желчного пузыря (RR = 4,81), избыточный вес и нарушение толерантности к глюкозе при RR = 2,46 и RR = 2,48 соответственно.

2. Не модифицируемыми факторами риска мелазмы является III фототип кожи по Фицпатрику, который встречался у 59 % женщин основной группы против 22 % в контрольной группе, а также однонуклеотидные полиморфизмы генов рецепторов эстрогена бета, прогестерона и тирозиназы.

3. Сочетание носительства неблагоприятных аллелей генов ESR2и PGR в наших наблюдениях было связано с фототипом кожи, – так SNP rs 1042838 Val660Leu гена прогестерона при носительстве благоприятного аллеля отрицательно коррелировало с 3 фототипом кожи при r = –0,21; p < 0,05, что позволяет рассматривать 3 фототип как рисковый для мелазмы.

4. Сочетание факторов в виде приема КОК, 3 фототип кожи и носительство неблагоприятных аллелей генов ESR2 и PGR по изученным полиморфизмам было ассоциировано с развитием мелазмы у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anello Melina[1], Estefanía Fernández[1], María Silvana Daverio[1,2], Lidia Vidal-Rioja, Florencia Di Rocco TYR Gene in Llamas: Polymorphisms and Expression Study in Different Color Phenotypes // Front. Genet., 12 June 2019 Sec. Evolutionary and Population Genetics https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00568
2. Arora P., Sarkar R., Garg V.K., Arya L. Lasers for treatment of melasma and post-infammatory hyperpigmentation // J Cutan Aesthet Surg. 2012. Vol. 5(2). P. 93–103.
3. Balkrishnan R., Kelly A.P., McMichael A., Torok H. Improved quality of life with effective treatment of facial melasma: the pigment trial // Drugs Dermatol. 2004. Vol. 3(4). P. 377–381.
4. Berlin A. L., Paller A. S., Chan L. S. Incontinentia pigmenti: A review and update on the molecular basis of pathophysiology // J Am Acad Dermatol. 2002. 47(2 Pt 1). P. 169–187.
5. Del Rosario E., Florez-Pollack S., Zapata L.Jr. et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. J Am Acad Dermatol 78(2):363–369, 2018. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.053
6. Deng L., Xu S. Adaptation of human skin color in various populations // Hereditas.-2018; 155(1):1. https://doi.org/10.1186/s41065-017-0036–2
7. Fozia A., Susanne H., Milica V., Giovanni F., Joel K., Maria J.P., Jan W. Eriksson ESR2 expression in subcutaneous adipose tissue is related to body fat distribution in women, and knockdown impairs preadipocyte differentiation // Adipocyte. 2022. Vol. 11(1), P. 434–447, https: //doi.org/10.1080/21623945.2022.2102116.
8. Gallegos-Arreola M.P., Zúñiga-González G.M., Figuera L.E., Puebla-Pérez A.M., Márquez-Rosales M.G., Gómez-Meda B.C., Rosales-Reynoso M.A. ESR2gene variants (rs1256049, rs4986938, and rs1256030) and their association with breast cancer risk // PeerJ 2022. 10:e13379 DOI 10.7717/peerj.13379.
9. Garg V.K., Sarkar R. Comparative evaluation of beneficiary effects of priming agents(2 % hydroquinone and 0,025 % retinoic acid) in the treatment of melisma with glycolic acid peels // Dermatol Surg. 2008. Vol. 34. P. 1032–1039.
10. Laughter Melissa R., Mayra B.C. Maymone, Chante K., Chandler R., Sophia Hu, B.A. The Burden of Skin and Subcutaneous Diseases in the United States From 1990 to 2017// JAMA Dermatol. 2020. Vol. 156(8). P. 874–881. doi:10.1001/jamadermatol.2020.1573Published online June 10, 2020.
11. Meyer O.S., Lunn M.M.B., Garcia S.L., Kjaerbye A.B., Morling N., Borsting C., et al.Association between brown eye colour in rs12913832:GG individuals and SNPs in TYR, TYRP1, and SLC24A4 // PLoS One. 2020. Vol. 15(9):e0239131. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239131.
12. Telenti A., Pierce L.C., Biggs W.H. et al. Deep sequencing of 10,000 human genomes // Proc. Natl Acad. Sci.USA. 2016. Vol. 113(42). P. 11901–11906. https://doi.org/10.1073/pnas.1613365113.
13. Yamaguchi Y., Hearing V.J. Melanocytes and their diseases // Cold Spring Harb Perspect Med. 2014;4(5):a017046.
14. Yuxin W. Association of pigmentation related-genes polymorphisms and geographic environmental variables in the Chinese population // Hereditas(2021) 158:24 https://doi.org/10.1186/s41065-021-00189-7/
15. Шаруханова А.А., Гладько В.В., Масюкова С.А., Флакс Г.А. Отклонения в биофизических показателях кожи у больных мелазмой // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. Т. 20. № 2. С. 126.

УДК: 616.516-039.1-053-055

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

У. Ю. САБИРОВ, Б.А. СУЛТОНОВ

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

ҚИЗИЛ ЯССИ ТЕМИРАТКИНИНГ КЛИНИК НОМОЁН БЎЛИШИ

У.Ю. Сабиров, Б.А. Султонов

Мақолада, 40 нафар қизил ясси темиратки билан оғриган бемор таҳлил қилинган ва уларни 62,5 % ида касалликнинг типик, 40 % ида атипик шакллари, оғиз шиллиқ қаватини шикастланиши 27,5 % да, тирноқларда ўзгаришлар 12,5 % да ва коморбидли патология 65 % да кузатилган.

Калит сўзлар: қизил ясси темиратки, тери оғиз шиллиқ қавати, тирноқлар, коморбид ҳолатлар.

SUMMARY

CLINICAL MANIFESTATIONS OF LICHEN PLANUS

U.Yu. Sabirov, B.A. Sultonov

The article analyzed 40 patients with lichen planus and of them 62,5 % had typical, 40 % atypical forms of skin changes, 27,5 % had lesions of the oral mucosa, 12,5 % had nail changes and comorbid pathologies – in 65 % of patients.

Keywords: lichen planus, changes in the skin, oral mucosa, nails, comorbid conditions.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

У.Ю. Сабиров, Б.А. Султонов

В статье проанализировано 40 пациентов с красным плоским лишаем, из них 62,5 % имели типичные, 40 % атипичные формы изменений кожи, 27,5 % имели поражения слизистой оболочки полости рта, 12,5 % имели изменения ногтей и сопутствующие патологии – у 65 % пациентов.

Ключевые слова: красный плоский лишай, изменения кожи, слизистой оболочки полости рта, ногтевой пластинки, сопутствующие заболевания.

Красный плоский лишай (КПЛ) – хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, реже поражающее ногти и волосы, типичными элементами которого являются папулы [1].

В общей структуре дерматологической патологии КПЛ составляет от 0,16–1,2 % и среди болезней слизистой оболочки полости рта – до 35–70 % [3, 4, 11]

Тогда как по данным других авторов среди больных с кожными заболеваниями в дерматологических учреждениях распространенность КПЛ оценивается в 1 %, в соматических стационарах – 5 %, а в структуре заболеваний полости рта – 1–2 % [5, 16].

Приблизительно у половины больных КПЛ отмечается поражение полости рта, тогда как у 25 % больных наблюдается поражение только слизистой оболочки [12, 13]. У 25 % больных с красным плоским лишаем слизистой полости рта диагностируется поражение вульвы и влагалища. Поражение ногтей, волосистой части головы, пищевода и глаз встречается крайне редко [10].

КПЛ встречается в любом возрасте, но часто наблюдается **в среднем и пожилом возрасте – от 30 до 70 лет и 35 % пациентов находятся в возрасте 50 лет и старше** [15].

КПЛ встречается преимущественно у женщин и на их долю приходится 60–75 % больных. КПЛ редко встречается у детей, лишь 5 % случаев заболевания приходится на пациентов детского возраста [9].

В настоящее время описаны следующие формы КПЛ типичная, кольцевидная, буллезная, веррукозная, эрозивно-язвенная, атрофическая, линеарная, эритематозная, усеченная, фолликулярная, псориазиформная и др. [1, 7].

Выделяют следующие клинические проявления поражения слизистой полости рта при КПЛ: типичная (ретикулярная), эрозивно-язвенная, гиперкератотическая, экссудативно-гиперемическая, буллезная и атипичная [9].

Учитывая вышеизложенные целью нашей работы явилось изучить клиническое течение красного плоского лишая.

Под нашим клиническим наблюдением находились 40 больных, страдающих КПЛ в возрасте от 4 до 63 лет. Из них женщин было 27 (67,5 %), мужчин – 13 (32,5 %), т.е. соотношение женщин к мужчинам составил 2:1. Распределение больных по полу и возрасту представлены в таблице 1.

Как видно из представленных данных в таблице 1, КПЛ в подавляющем большинстве случаев наблюдался в возрасте от 41 до 50 лет (20 %) и от 51 года до 60 лет (20 %). Тогда как при анализе этих данных по полу выявлено, что КПЛ у женщин часто встречался в возрасте от 41 до 50 лет (20 %), у мужчин – в возрасте от 31 до 40 лет (7,5 %). В нашей выборке КПЛ среди женского пола не встречался в возрасте до 5 лет.

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

Возраст	Женщины		Мужчины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 5 лет	–	–	1	2,5	1	2,5
6–10 год	1	2,5	2	5	3	7,5
11–20 год	4	10	1	2,5	5	12,5
21–30 год	–	–	1	2,5	1	2,5
31–40 год	4	10	3	7,5	7	17,5
41-50 год	8	20	–	–	8	20
51–60 год	6	15	2	5	8	20
61 и старше	4	10	3	7,5	7	17,5
Всего	27	67,5	13	32,5	40	100

Проведенный анализ начало заболевания красным плоским лишаем в зависимости от возраста показал, что у большинства больных (22,5 %) заболевание началось в возрасте от 41 до 50 лет. Если у женщин клинические проявления КПЛ начинались раньше, т.е. в возрасте от 41 до 50 лет (22,5 %), то у мужчин были в боле поздним возрастом диапазоне –51–60 лет (10 %). Начальные клинические признаки КПЛ не наблюдались у женщин в возрасте до 5 лет и 21–30 лет, тогда как у мужчин – от 41 до 50 лет. Распределение больных по началу заболевания с учетом возраста представлены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных по началу заболевания с учетом возраста

Возраст	Женщины		Мужчины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 5 лет	–	–	1	2,5	1	2,5
6-10 год	2	5	2	5	4	10
11–20 год	3	7,5	1	2,5	4	10
21–30 год	–	–	1	2,5	1	2,5
31–40 год	4	10	3	7,5	7	17,5
41-50 год	9	22,5	–	–	9	22,5
51–60 год	6	15	4	10	10	25
61 и старше	3	7,5	1	2,5	4	10
Всего	27	67,5	13	32,5	40	100

При изучение клинических форм КПЛ у 25 больных (62,5 %) была диагностирована типичная (рис. 1), у 15 (40 %) – атипичные формы. Среди атипичных проявлении гиперкератотическая форма (рис. 2) наблюдалось у 6 (40 %), пигментная (рис. 3) – у 4 (26,6 %), атрофическая – у 3 (20 %), линейная (рис. 4) – у 1 (6,7 %) и псориазиформная – у 1 (6,7 %) больных. У большинства больных (72,5 %) отмечалось сочетание типичных и атипичных форм КПЛ.

Как отмечают автор [14] при красном плоском лишае поражение слизистой оболочки полости рта встречается у 50–70 % пациентов, изолированные поражения данной области отмечается в 20–30 % случаев. В нашей выборке одновременное поражение кожи и слизистой оболочки полости рта диагностировано у 11 (27,5 %) больных, тогда как изолированное поражение слизистой оболочки полости рта наблюдали у 7 (17,5 %) пациентов. У остальных

22 случаев (55 %) КПЛ отмечалось поражение только кожи. Следует отметит, что среди больных с поражением слизистой оболочки полости рта превалировали женщины (61,1 %) в возрасте от 40 до 60 лет, тогда как мужчин было 7 (38,9 %) больных.

Очаги поражение в слизистой полости рта локализовались на слизистой щек у 5 (27,8 %) больных, слизистой языка – у 3 (16,7 %), деснах – у 2 (11,1 %). У остальных больных (8 больных – 44,4 %) очаги поражения одновременно располагались на щеках, деснах и слизистой языка. При клиническом осмотре у 7 (38,9 %) больных диагностирована типичная (ретикулярная) форма, у 5 (27,8 %) – эрозивно-язвенная, у 4 (22,2 %) – экссудативно-гиперемическая, у 1 (5,5 %) буллезная и у 1 (5,5 %) – гиперкератотическая формы.

Учитывая, что при КПЛ ногтевые пластики поражаются у 10–15 % больных [7], мы обратили внимания на их изменения у наблюдаемых больных. Из 40 наблюдаемых больных у 5 (12,5 %) мы отмечали, в различной степени выраженности, поражения ногтей, которые характеризовались деформацией, гипертрофией и атрофией, изменением цвета и наличием медиальной продольной трещиной ногтя.

В соответствии с клиническим течение больные были разделены на 3 группы: первая группа больных (16 человек, 40 %) имели острое течение заболевания, 10 (25 %) – подострое течение и 14 (35 %) – хроническое течение. У всех больных (16 чел.) с острым и у 2 больных подострым течением КПЛ наблюдали изоморфную реакцию (феномен) Кебнера (45 %) – появление новых узелков на месте травмы, расчесов, повреждений кожи (рис. 5). Поскольку данный феномен в основном проявляется в острую стадию при прогрессировании КПЛ [6].

Определенный интерес представляет изучение давности течения КПЛ. Красным плоским лишаем до 1 года страдали 26 (65 %), от 1 до 5 лет 13 (32,5 %) больных и от 5 до 10 лет 1 (2,5 %) больной. При этом до 1 года болели КПЛ больше женщин (45 %), чем мужчины (26 %). Распределение по давность заболевания представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение больных по давность заболевание

Давность	Женщины		Мужчины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 1 года	18	45	8	20	26	65
1–5 лет	8	20	5	12,5	13	32,5
5–10 лет	1	2,5	-	-	1	2,5
Всего	27	67,5	13	32,5	40	100

В работах показано, что при КПЛ часто диагностируются патологии внутренних органов, и они могут влиять на клиническое течение данного дерматоза [2].

Таблица 4

Распределение больных по выявленным сопутствующим заболеваниям

Сопутствующие патологии	Абсолют	%
Заболевания желудочно-кишечного тракта	9	26,5
Сердечно-сосудистые заболевания	8	23,5
Гинекологические заболевания	5	14,7
Глистный инвазия	4	11,8
Заболевание мочеполовой системы	4	11,8
Эндокринные заболевания	2	5,9
Ревматоидный артрит	1	2,9
Дерматологические заболевания	1	2,9
Всего	34	100

Клинико-лабораторными исследованиями и консультацией смежных специалистов нами коморбидные патологии диагностированы у 26 (65 %) больных, тогда как у 14 не были обнаружены. Распределение больных по выявленным сопутствующим заболеваниям представлено в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, у 9 (26,5 %) больных КПЛ была диагностирована патология ЖКТ (поверхностный гастрит, гастродуоденит, язва

желудка и двенадцатиперстной кишки, дисбиозы желудочно-кишечного тракта, хронический гепатит, хронический холецистит, хронический панкреатит и сочетание хронического гепатита и хронического холецистита). Сердечно-сосудистой патологией (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь, вегетососудистая дистония) страдали 8 (23,5 %) больных. Наши результаты исследования подтверждают данные автора [8], который у 41,6 % пациентов КПЛ в качестве сопутствующей патологии выявили с заболевания желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, красный плоский лишай, как хронический воспалительный дерматоз, характеризуется разнообразием клинических проявлений поражения кожи и слизистых оболочек и ногтей. Наиболее часто среди кожных проявлений часто встречается типичная форма (62,5 %), поражения слизистой оболочки – ретикулярная форма (38,9 %) и в структуре соматической патологии доминируют заболевания желудочно-кишечного тракта (26,5 %) и сердечно-сосудистой системы (23,5 %).

ЛИТЕРАТУРА

1. Арифов С.С. Клиническая дерматология и венерология. 2008. – Т.: ООО «Voris Nashriyot». 346 с.
2. Жовтяк П.Б., Григорьев С.С., Летаева О.В. Структура коморбидной патологии у пациентов с различными формами красного плоского лишая слизистой оболочки РТА // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id
3. Довжанский С.И., Слесаренко Н.А., Утц С.Р. Красный плоский лишай. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2013. 247 с.
4. Машкиллейсон А.Л. Красный плоский лишай. В кн.: Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. – М., 1984. С. 190–204.
5. Молочкова Ю.В., Молочков В.А., Гринева Н.К. Частота и особенности различных форм красного плоского лишая в Московской области. Альманах клинической медицины. 2018. № 46(1). С. 82–87. doi: 10.18786/2072-0505–2018-46-1-82-87.
6. Моррисон А.В., Епифанова А.Ю., Иванов С.Д., Кауц Э.А. Феномен изоморфной реакции у пациента, страдающего красным плоским лишаем (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал. 2020. № 16(3). С. 859–861.
7. Слесаренко Н.А., Утц С.Р., Бакулев А.Л. и др. Клинический полиморфизм красного плоского лишая (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. № 13(3). С. 652–661.
8. Тихонова Е.В. Клинико-патогенетическое обоснование иммуномодулирующей терапии красного плоского лишая. Автореф. к.м.н. – Новосибирск. 2006. 18 с.
9. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология. 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
10. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999. Vol. 88(4). P. 431–436.
11. Lehman J.S., Tollefson M.M., Gibson L.E. Lichen planus. Int J Dermatol 2009. Vol. (48). P. 682–694.
12. Madalli V., Basavaraddi Sh.M. Lichen Planus – A Review. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. 2013. Volume 12, Issue 1, PP 61–69.
13. Mollaoglu N. Oral lichen planus: review. Br J Oral & Maxillofac Surg 2000. Vol. 38. P. 370–377.
14. Richard P.U. Diagnosis and treatment of lichen planus. Am Family physician. 2011. Vol. 84(1). P. 53–60.
15. Scully C., El-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. J Oral Pathol 1985. Vol. 14. P. 431–458.
16. Sousa F.A., Rosa L.E. Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. Braz J Otorhinolaryngol. 2008. Vol. 74(2). P. 284–92.

УДК:616.516:575-07

РОЛЬ ПЦР ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ОТРУБЕВИДНОГО ЛИШАЯ

А.Б. РАХМАТОВ, Ю.А. АЛИМУХАМЕДОВА

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

РАНГ-БАРАНГ ТЕМИРАТКАНИНГ ДИАГНОСТИКАСИДА ПЗРНИНГ РОЛИ

А.Б. Рахматов, Ю.А. Алимухамедова

Мақолада ПЗР усулида замбуруғнинг Malassezia турини аниқлаш келтириб утилди. Malasseziанинг турини идентификациялаш учун рибосомалар РНКнинг секвенировалаш ички транскрибирациялашган спейсерлари қўлланилди. ПЗР диагностикаси ва секвенированиялаш Malassezia замбуруғининг турини аниқлаш ва идентификациялаш учун альтернатив усул бўлиб, бу ўз навбатида, замбуруғ касалликларини анъанавий диагностика усулларини тўлдиради.

Калит сўзлар: ранг-баранг темиратки, ДНК ажратиш, ПЗР, диагностика.

SUMMARY

THE ROLE OF PCR IN THE DIAGNOSIS OF PITYRIASIS VERSICOLOG

A.B. Rakhmatov, U.A. Alimuchamedova

This article presents PCR methods for determination of the Malassezia fungi. Using sequestremia of the internal transcribing species of the ribosomal RNA there was performed type Malassezia identification. PCR diagnosis and sequestremia appeared to be alternative methods of identification and isolation of fungus Malassezia, which increase traditional methods of diagnosis and fungous diseases.

Keywords: many colored lichen, DNA isolation, PCR-diagnosis.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ПЦР ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ОТРУБЕВИДНОГО ЛИШАЯ

А.Б. Рахматова, Ю.А. Алимухамедова

В статье представлены ПЦР-методы обнаружения ДНК грибов рода Malassezia. Используя секвенирование внутренних транскрибируемых спейсеров рибосомальной РНК была проведена видовая идентификация Malassezia. ПЦР-диагностика и секвенирование являются альтернативными методами выделения и идентификации грибов рода Malassezia, которые дополняют традиционные методы диагностики грибковых заболеваний.

Ключевые слова: разноцветный лишай, выделение ДНК, ПЦР-диагностика.

Название «Malassezia-инфекции» объединяет инфекционные заболевания, обусловленные грибами из рода Malassezia: разноцветный лишай, фолликулит и редкие диссеминированные инфекции. Поражение кожи, связанные с грибами рода Malassezia включают не только перечисленные инфекции, но себорейный дерматит, а также некоторые формы хронических дерматозов. Разноцветный (отрубевидный) лишай относится к группе грибковых заболеваний (кератомикозы), отличающийся значительным распространением среди населения и клиническим полиморфизмом своих проявлений [1, 2, 5, 9]. От больных разноцветным лишаем выделялись 7 видов Malassezia: M.globosa, M.sympodialis, M.furfur, M.pachydermatis, M.obtusa, M.restricta, M.slooffiae. Ранее возбудителем называли вид Pityrosporum orbiculare.

Грибы Malassezia обитают на коже человека и считается, что не менее 90 % всего населения являются носителями Malassezia. На коже человека наибольшая плотность колонизации кожи отмечается в наиболее богатых сальными железами участках: в области волосистой части головы (особенно около ушных раковин), на лице, посередине груди и спины, а также в области гениталий. Интенсивность колонизации изменяется с возрастом: она крайне низка у новорожденных и затем постепенно повышается к пубертатному периоду по мере возрастающей активности сальных желез. На качественные и количественные характеристики колонизации могут влиять климатогеографические условия, чем объясняют большую вероятность носительства и развития разноцветного лишая в жарких странах.

Способность Malassezia к адгезии к клеткам эпидермиса в патогенезе инфекции не расценивается так высоко, как для Candida spp. В качестве одного из факторов патогенности рассматривается липофильность Malassezia, т.е. нали-

чие у них липаз и других подобных ферментов. Однако способность расщеплять липиды, безусловно, необходимая для роста этих грибов, является фактором патогенности лишь условно, в той мере, в которой она обеспечивает рост колоний Malassezia на коже. Патогенные свойства Malassezia во многом связывают со способностью этих дрожжевых грибов переходить в мицелярную форму (в частности для M.gloibosa при разноцветном лишае). При разноцветном лишае Malassezia, по видимому, разрушают клетки эпидермиса, а не просто проникают между ними [3].

Одним из важных факторов, влияющих на течение многих заболеваний кожи и внутренних органов, является грибковая инфекция, в последние годы ее роль значительно повысилась в связи со сниженной иммунной реактивностью у многих больных и широким применением антибиотиков [2]. Условно-патогенные грибы, находящиеся на коже у многих практически здоровых лиц, при нарушении барьерной функции кожи могут служить возбудителями кожных заболеваний, а при некоторых условиях являются источником аллергенов, сенсибилизирующих организм и вызывающих тяжелые аллергические заболевания [2, 5]. Особое внимание в последние годы привлекают условно-патогенные грибы рода Malassezia, которые относятся к дрожжеподобным грибам и являются частью нормальной микрофлоры кожи человека. Однако при определенных условиях эти грибы могут вызывать различные кожные заболевания, получившие название «малассезиозы», к которым относятся разноцветный лишай, перхоть, себорейный дерматит, малассезиозный фолликулит и др. [1]. Имеются сведения о связи Malassezia с клиническими проявлениями таких дерматозов, как псориаз и атопический дерматит [4, 6].

Для диагностики малассезиозной инфекции наиболее часто в практической дерматомикологии используется метод прямой микроскопии патологического материала [2], который, однако характеризуется низкой чувствительностью. Применение культуральных методов диагностика данной грибковой инфекции является весьма трудоемким процессом, так как для выращивания этих липофильных грибов необходимы селективные, богатые липидами многокомпонентные среды, а также длительное их культивирование [1, 7]. Значительными преимуществами по сравнению с указанными методами обладают молекулярно-генетические исследования, которые имеют более высокую чувствительность, что позволяет повысить эффективность диагностики Malassezia у больных с различными кожными заболеваниями. Используя анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов и секвенирование внутренних транскрибированных спейсеров гена рибосомальной РНК определяют первичную структуру фрагментов генома и определяют видовую принадлежность возбудителя [4]. Так в Японии были выделены два новых вида грибов рода Malassezia (M.dermatis, M.japonica) у больных с атопическим дерматитом и Malassezia yamatoensis у больных с себорейным дерматитом [6, 7, 8]. Продолжаются исследования по изучению видового состава Malassezia у больных с малассезиозами в различных регионах мира.

Целью данного исследования являлось проведение молекулярно-генетических исследований по выявлению ДНК грибов рода Malassezia у больных с различными дерматозами и проведение видовой идентификации клинических изолятов Malassezia spp. методом секвенирования.

Биологическим материалом для исследований являлись смывы и соскобы с кожи пациентов, находившихся в стационарных отделениях клиники РСНПМЦДВиК МЗ РУз. Под нашим наблюдением находилось 48 больных с отрубевидным лишаем (30 больных) и себорейным дерматитом (18 больных). Контрольную группу составляли 18 здоровых доноров. Для забора биоматериала к коже прикладывали стерильное пластиковое кольцо диаметром 5см и производили смыв 2мл стерильного 0,1 % фосфатно-солевого буфера с твин 20. Затем получали осадок, центрифугируя смыв 10мин при 3000 об/мин. Из осадка выделяли ДНК с помощью метода, который обеспечивает эффективное освобождение ДНК из клеток грибов и ее очищение от веществ, которые мешают проведению амплификации, а именно экстракцию фенол-хлороформ-изоамиловым спиртом. Определение ДНК грибов рода Malassezia проводили стандартным методом (Микозо Скрин). ПЦР проводили в 25мкл реакционной смеси с праймерами определенного состава. Амплификацию проводили на термоциклере по специальной программе. Детекцию продуктов амплификации проводили электрофорезом в 1,8 % агарозном геле в трисацетатном буфере, pH 8,3 с окрашиванием 0,5mM этидиумом бромидом в течение 15 мин и анализировали на трансиллюминаторе с длиной волны 310нм.

Для проведения видовой идентификации выделенных штаммов использовали секвенирование. ДНК грибов выделяли из изолированных колоний, выросших на питательной среде Лиминга-Нотмана [3]. Для амплификации с последующим секвенированием фрагмента гена рибосомальной РНК, находящегося между 18S и 28S субединицами рибосом и включающих внутренний транскрибированный спейсер ITS 1, 5, 8 субединицу рибосом и внутренний спейсер ITS 2 (18S-ITS-1-5,8S-ITS-2-28S) использовали

специальные праймеры: прямой – ITS 4 и обратный – ITS 5. После проведения амплификации образцы из 10 пробирок объединяли и методом электрофореза проверяли наличие ампликона и неспецифических продуктов реакции. Секвенирование было проведено на секвенаторе ABI Prism Genetic Analyser 3100 фирмы Applied Biosystems.

Проведенные исследования показали, что выявляемость ДНК Malassezia у больных себорейным дерматитом и разноцветным лишаем составила соответственно: 91,7±2,5 % и 92,5±3,3 %. В контрольной группе ДНК грибов Malassezia были выявлены в 29,3±3,5 % случаев. Полученные результаты являются прямым доказательством того, что именно грибы Malassezia являются основным этиологическим и патогенетическим фактором в развитии указанных заболеваний. Именно при разноцветном лишае эти липофильные грибы являются основным патогенным фактором и под влиянием различных условий грибы начинают трансформироваться из дрожжевой фазы в мицелярную, которая и повреждает роговой слой кожных покровов.

Следующим этапом исследований было проведение видовой идентификации грибов рода Malassezia. Для этого смывы с кожи больных были посеяны на модифицированный агар Лиминга-Нотмана и культивировались при температуре 34°С в течение 4 суток. ДНК выделяли из изолированных колоний и амплифицировали с праймерами ITS 4 и ITS 5. Наличие ДНК Malassezia проверяли на электрофорезе. Результаты секвенирования была проанализирована при помощи программы BLAST на сайте NCBI. В результате сравнения с базой данных NCBI были идентифицированы следующие виды Malassezia: M.furfur, M.sympodialis, M.globosa.

Таким образом, методом ПЦР-диагностики достигается более высокая чувствительность для выявления ДНК Malassezia, причем секвенирование внутренних транскрибированных спейсеров позволяет установить конкретные штаммы гриба, анонсированные для конкретной климатогеографической зоны пребывания больных с себорейным дерматитом и отрубевидным лишаем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунцов В.В. Диагностика малассезиоза кожи. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2002. № 5(3–4). С. 6–9.
2. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. Москва: БИНОМ. 2008. 480 с.
3. Цыганенко А.Я., Частий Т.В. Микробиологические особенности выделения и идентификации грибов рода Malassezia. Теоретическая и экспериментальная медицина. 2011. № 53(4). С. 5–8.
4. Частий Т.В., Белозоров А.П., Минухин В.В. Молекулярно-генетические методы в диагностике малассезиозов. Дерматология и венерология (Украина). 2016. № 72(2). С. 40–47.
5. Boekhout T., Gueho E., Mauser P., Velegraki A. Malassezia and the Skin: Science and Clinical Practice. Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg. 2010. 319 p.
6. Sugita T., Takashima M., Kodama M. Description of a new yeast species Malassezia japonica and its detection in patients with atopic dermatitis. J Clin Microbiol. 2003. Vol. 41(10). P. 4695–4699.
7. Sugita T., Tajima M., Takashima M. New yeast Malassezia yamatoensis, isolated from a patient with seborrhea dermatitis and its distribution in patient and healthy subjects. Microbiol. Immunol. 2004. Vol. 48(8). P. 579–583.
8. Sugita T., Suzuki M., Goto S. Quantitative analysis of the cutaneous Malassezia microbiota in 770 healthy Japanese by and gender using a real-time PCR assay. Med Mycol. 2010. Vol. 48(2). P. 229–233.
9. Sugita T., Zhang E., Tanaka T. Recent advances in research on Malassezia microbiota in humans. Med Mycol. J. 2013. Vol. 4(1). P. 39–44.

ПСОРИАТИК ВА РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТЛАРНИ МЕТОТРЕКСАТ БИЛАН ДАВОЛАШ

Ф.Ш. ХАМИДОВ, К.З. БОТИРОВ

Андижон давлат тиббиёт институти

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАТИЧЕСКИХ И РЕВМАТОИДНЫХ АРТРИТОВ МЕТОТРЕКСАТОМ В УСЛОВИЯХ АНДИЖАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Ф.Ш. Хамидов, К.З. Ботиров

В статье приведены данные по применению препарата метатрексат у больных псориатическим и ревматоидным артритом в условиях Андижанского области.

Ключевые слова: псориатический артрит, Ревматоидный артрит, коморбидность, метотрексат, монотерапия, терапия.

SUMMARY

TREATMENT OF PSORIATIC AND RHEUMATOID ARTHRITIS WITH METOTREXAT IN ANDIJAN REGION

F.Sh. Khamidov, K.Z. Botirov

In the state of application of the preparation metatrexate in patients with psoriatic and rheumatoid arthritis in the Andijan region.

Keywords: psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, comorbidity, methotrexate, monotherapy, therapy.

ХУЛОСА

АНДИЖОН ВИЛОЯТИ ШАРОИТИДА ПСОРИАТИК ВА РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТЛАРНИ МЕТОТРЕКСАТ БИЛАН ДАВОЛАШ

Ф.Ш. Хамидов, К.З. Ботиров

Мақолада Андижон вилояти шароитида псориатик ва ревматоидли артрит билан оғриган беморларда метатрексат препаратини қўллаш бўйича маълумотлар келтирилган.

Калит сўзлар: псориатик артрит, ревматоидли артрит, коморбидли, метатрексат, монотерапия, терапия.

Псориатик артрит (ПсА) ревматологик артрит (РА) сингари синовиал бўғимларнинг жароҳатланиши билан кечадиган, умуртқа ва бошқа бўғимларнинг ревматологик касалликларидан ҳисобланади. ПсАда, шунингдек, умуртқа бўғимлари ҳамда энтезисларининг (суякка пайбоғлам аппарати қўшилган жойлар) патологик жараёнга қўшилиши ҳам кузатилади. РАнинг ёши катта аҳоли ўртасида тарқалганлик даражаси 0,5 % дан 1 % гачани, ПсА эса – 0,05 % дан 1,2 % ни ташкил қилади [7, 50]. РФда РА 0,6 % ни, ПсА – 0,37% ни ташкил қилади [1]. Бу иккала касалликни периферик артритнинг ривожланиши кузатилиши бирлаштиради ва РА ҳамда псориазнинг субтури бўлган ПсА бирга текширишга имкон беради [28, 39]. Шуни таъкидлаш керакки, РА ва ПсАда беморларни олиб бориш ҳамда фармакотерапия хавфсизлиги муаммоларидаги фарқ, биринчи навбатда, тузилишида ва коморбид ҳолатлар частотасига боғлиқ. РАда коморбидлик спектри популяцияга тўғри келади, шунинг учун кўпинча кардиоваскуляр (КВ) касалликлари (ЮИК, артериал гипертензия) ва қандли диабетнинг (ҚД) 2 хил тури кузатилади. Аммо РАда ҳам КВ-касалликлар ривожланиш хавфи популяцияга нисбатан юқори бўлиб, кўплаб хабарларга кўра, ҚДнинг 1 тури, метаболик синдром ва семириш популяцияга нисбатан кўпроқ учарайди, ҚД 2 турининг нисбатан ривожланиш хавфи 2,18 ни ташкил қилади (95% ҳолатда ишончлилик интервали 1,36–3,50) [24, 42, 45]. РА пациентларига кўра, популяцияга нисбатан [14] ПсА билан оғриган беморларнинг тана оғирлиги индекси (ТОИ) катта бўлиб, кўпинча дислипидемия аниқланади [40].

МЕТОТРЕКСАТ РАНИ ДАВОЛАШ

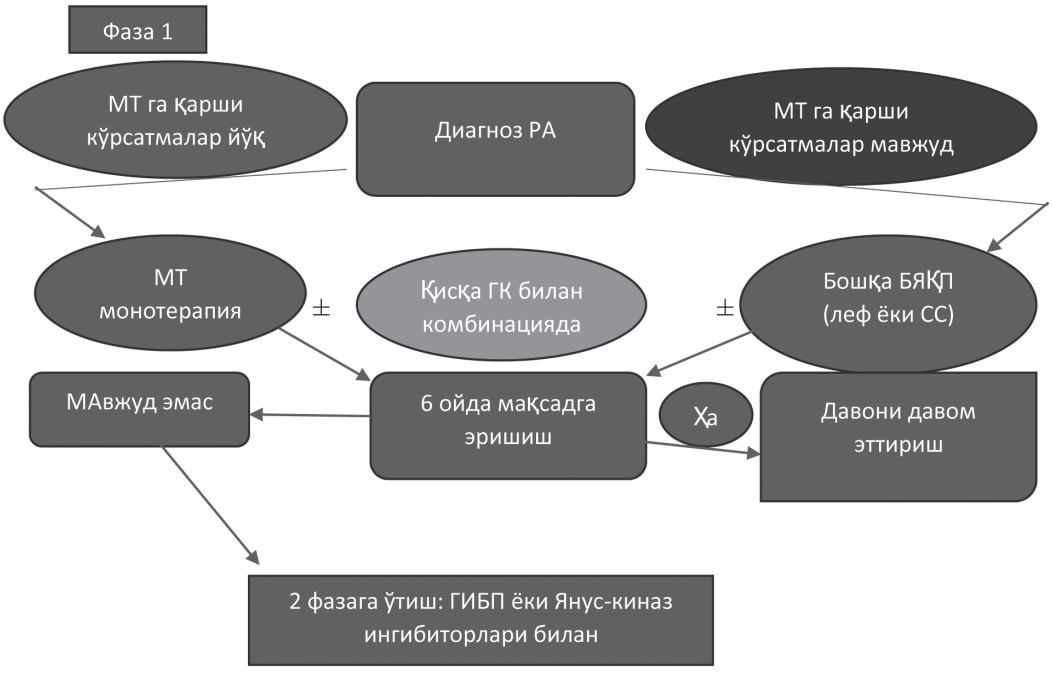
РАни асосий даволаш мезонлари клиницистлар учун яхши маълум. Ҳозирги вақтда ишлаб чиқилган РАни даволаш стратегиясига кўра [60], асосий мақсад барча беморларда ремиссияга эришиш (ёки касалликнинг паст даражадаги фаоллиги). Халқаро ва Ўзбекистонда қўлланилаётган тавсияларга кўра, синтетик классик базисли яллиғланишга қарши препараталар (БЯҚП) билан даволашни диагноз қўйилган заҳоти бошлаш лозим (РА) дебютининг дастлабки 3–6 ойларида) [7, 61]. 14 та тасодифий (рандомизацияли) назорат остидаги текширишлар таҳлили кўрсатишича,

1435 нафар беморларда (886 нафари турли хил БЯҚП олишган ва 549 нафари плацебо даво олишган) ривожланиш частотаси эффекти баҳоланган ва уларда РА турли хил давомийликда бўлган (жинсига, ёшига, касаллиги фаоллигининг клиник ва лаборатор параметрларига кўра). Терапияга жавоб берган беморларда касалликнинг давомийлиги ортгани сари БЯҚПнинг ривожланиш самарасини частотаси 52% (терапия касалликни 1 йили бошланган) дан 35% гача пасайган (РА давомийлиги > 10 йилдан) [46].

Ўтган асрнинг охиридан РА терапиясида БЯҚП гуруҳидан «Лангар» препарат бўлиб метотрексат (МТ) ҳисобланади, чунки у РА билан оғриган беморларнинг кўпчилигида самарали ҳисобланади, ревматологияда фойдаланиладиган чегараланган қарши кўрсатмаларда (ўткир инфекция, алкоголизм, ҳомиладорлик), дозаси яхши қабул қилинишга эга (1-расм.) [6, 52].

МТ РАни даволашда монотерапияда, бошқа синтетик (классик ва таргет) БЯҚП ёки генли-инженер биологик препаратлар (ГИБП) билан комбинацияда қўлланиши мумкин. МТ монотерапия шаклида (глюкокортикоидлар билан ёки уларсиз) фармакотерапиянинг биринчи қаторида РА фаоллигининг пасайиши билан беморларнинг 70% да паст кузатилади [12].

МТ тавсия қилишдан аввал дорилар ножўя реакцияларининг (ДНР) хавфли омилларини баҳолаш: алкоголь қабул қилиш, семириш, жигар, буйрак функцияларининг бузилиши; лаборатор параметрларини текшириш (АСТ, АЛТ, альбумин, қоннинг умумий таҳлили, креатинин, глюкоза, липидлар, ҳомиладорликка тест, вирусли инфекцияларнинг маркерлари – ОИВ, гепатит В/С), кўкрак қафаси органларининг рентгенографиясини ўтказиш лозим.



1-расм. РАнинг эртанги босқичларида беморни олиб бориш тактикаси.
МТ – метатрексат; БЯҚП – базисли яллиғланишга қарши препаратлар; ГК – глюкокортикоидлар;
Леф – луфлуномид; СС – сульфасалзин; ГИБП – генли-инженер биологик препаратлар [6, 10, 52]

Сурункали яллиғланишли артритларни даволашда оптимал терапевтик дозаси бўлиб ҳафтасига 10–15 дан то 25–30 мг гача бўлган доза ҳисобланади [62]. МТнинг антифолат таъсирини ҳисобга олган ҳолда уни фоли кислотаси билан комбинацияда, 1–2 мг дан метотрексат қўлланилмаган кунларда қабул қилиш тавсия этилади. Бу ДНР частотасининг камайишига имкон беради [59]. Даволашни ҳафтасига 10–15 мг дозада бошлаб, уни ҳар 2–4 ҳафтада 2,5–5,0 мг га ошириб борилади, бунда самарадорлигига ва чидамликка эътибор берилади [7]. Россияда чиқарилган тавсияларга кўра, РАнинг беморда юқори фаоллиги кузатилса (яъни беморларга МТни ҳафтасига ≥15 мг дан фойдаланиш кўрсатилган бўлса), давони МТни тери остига юбориш шакли билан бошлаш тавсия этилади. Маълумки, МТнинг тери ости шаклининг биологик етишиши перорал шаклидан кўра юқори бўлиб, айниқса, МТни тавсия этиладиган юқори дозаларда буюрилганда, уларнинг эскалациясида (ўсишида) кузатилади [38].

Жадвалда МТнинг таблетка ва тери остига киритишдаги дозалари нисбатлари келтирилган. Шунингдек, МТнинг концентрацияси per os қабул қилинганда қон зардобида ҳафталик доза фақат 15 мг гача кўтарилиши мумкин. Дозани янада ошириш эса қон зардобидаги препарат концен-

трациясини сезиларли даражада ортишига олиб келмайди, деб баъзи изланувчилар томонидан фикр юритилади (жадвал) [57]. Бу ҳолат МТнинг турли хил шакллари фармакодинамикасининг хусусиятлари билан тушунтирилади. МТ перорал буюрилганида препарат ингичка ичакнинг проксимал бўлимида (PCFT/SLC46A1) транспортери ёрдамида абсорбция бўлади, бу – фолатларни ва МТни камайтиради [29]. Орал МТни биоетувчанлиги нисбатан юқори, аммо беморларда кенг диапазон оралиғида вариацияда кузатилади ва дозаси ошганида пасаяди, интестинал транспорт сатурацияси ҳисобига дозаси 15 мг/ҳафтасига бўлганида платога чиқади [37, 38, 57]. Бунда МТ тери остига киритилганида плазмадаги концентрацияси кўпайишда давом этади ва бундай ҳолат ҳафтасига 15 мг дан юқори бўлганида ҳам ортишда давом этади [38].

Жадвал

МТ таблетка ҳолидаги ва тери остига юбориладиган МТ дозаларининг нисбати

МТнинг per os дозаси, мг	МТнинг тери остига киритилганидаги эквивалент дозаси, мг, ИИ 95%	МТнинг тери остига киритилишидаги тавсия этиладиган дозаси, мг
10	8,3 (8,8-7,9)	10
15	13,2 (14,0-12,4)	15
20	15,3 (16,5-14,2)	15
25	17,7 (19,5-16,1)	20
Эслатма. ИИ – ишончли интервал		

Кўплаб изланишлар натижаларининг кўрсатишича, МТ бир хил дозада тери остига юборилганда таблетка ҳолидагига нисбатан самаралироқ экан ва препарат перорал самара бермаганида ёки етарли самара кузатилмаган ҳолатларда ишончли самаранинг ортиши мумкинлиги аниқланган [15–17, 34].

МТнинг тери ости шакли оралга кўра яхши қабул қилинган. Ошқозон-ичак тракти (ОИТ) ёки жигар томонидан дориларнинг ножўя реакцияси пайдо бўлиши бемор таблетка ҳолида олаётган МТнинг тери остига юборилишига кўрсатма бўлиб ҳисобланади, бу ножўя белгиларни камайтиришга ёки уларни тўхтатишга ёрдам беради. Бу эса таъсирнинг сақланиб қолиши (ортиши) билан уйғунлашади, терапиянинг сақланиб қолишини ортиради ва қиммат бўлган генли-инженерли биологик препаратлар (ГИБП) ни қўллашни кечиктириш ёки олдини олиш имконини беради [36, 70]. MENTOR (Methotrexate Evaluation of Norwich Treatment Outcomes in RA) текширишлари маълумотларига кўра, МТни орал шаклидан тери остига киритиш шаклига ўтказишни қисқа вақтли, ўрта ва узоқ муддатли даврларда (5 йилгача кузатилган) самарадорлигини узоқ давом этувчи РА билан оғриган 196 беморни когортда ўрганилганида кўтара олмаслик (43,9% беморларда) ёки самарасизлигини (50,5% пациентларда) баҳолашган [58]. МТ шаклининг алмашиниши терапиянинг омон қолишининг ортишига (83% беморлар 1 йил давомида давом эттиришди, 75% – 2 йил давомида ва 47% – 5 йил давомида), ГИБП терапиясига (10% беморлар) минимал эҳтиёж бўлишига олиб келди. Метаанализ (мета-таҳлил) эса, МТнинг тери остига юборилиши орал шаклига нисбатан самарадорлиги ва бардошлилигининг афзалликларини тасдиқлади [18].

МТнинг тери остига тавсия этилиши, айниқса, РАнинг дастлабки даврида ҳаммадан самарали эканлиги аниқланди. Бу St. Gallen [49]нинг когорт изланишлари мисолида кўрсатилган. 70 нафар беморларда МТнинг тери остига юборилиши орал шаклидан фойдаланишсиз бошланган. 1,8 йилдан кейин 53% беморларда ГИБПларга эҳтиёж туғилмаган, 47% мижозларда ГИБП билан даволаниш 387±4,04 куни қўшилган. РАнинг паст фаоллиги ёки ремиссияси частотаси МТ+ГИБПлар билан ўтказилган комбинацияли терапия гуруҳида фақат МТни қабул қилган гуруҳга нисбатан бир қанча кам бўлган (78,8% vs 81,1% паст фаоллик; 69,7% vs 75,7% да – ремиссия).

Н.В. Чичасова ва А.М. Лила [10] маълумотларига кўра, МТнинг тери остига буюрилиши (орал шаклини ва глюкокортикоидларни комбинацияда фойдаланмасдан) РА билан оғриган 67 нафар беморда касалликнинг биринчи ярим йилидаёқ юқори ва ўртача фаоллиги барча ҳолатларда 6–12 ой давомида ремиссияга эришилишига имконият берган (бир қатор ҳолатларда дорисиз) ёки касалликнинг минимал фаоллигига ўтишига ёрдам берган, бўғимлар бузилишининг олдини олган, 2 нафар беморда (3%) бардош беролмагани (flu-синдром) бўйича пациентнинг функционал имкониятларини сақлаш учун бекор қилинганида [9].

В.А. Насонова номидаги Ревматология илмий-текшириш институти ходимлари томонидан олинган РЕМАРКА изланишларида шундай маълумотлар олинган: 191 нафар беморга МТни тери остига юбориш щакли (per os шаклидан фойдаланилмаган) бошланғич дозаси ҳафтасига 15 мг дан бўлиб тавсия этилган, эскалация дозаси 4–8 ҳафтага борган, бу глюкокортикоидлар (ГК) ва ГИБДлар қўлланмасдан даволашни 1-йилида 54,1% да ремиссия қилинишига эришилган [3].

Нидерландиянинг Лейден шаҳрида жойлашган Эртанги артрит клиникаси маълумотлари катта қизиқиш уйғотади [11]: 1993–2011 йилларда РА диагнози қўйилган 1007 нафар бемордан 155 нафарида дори воситаларидан фойдаланмасдан ремиссияга эришилган. Охирги йилларда РА билан оғриган беморларни даволашда тактика ва стратегия ўзгарди. Муаллифлар аниқлашича, беморларни олиб бориш стратегияси ремиссияга эришиш билан ишончли ассоциацияда ($p < 0,001$) бўлган. Ремиссияга эришиш имконияти (HR) регрессион таҳлилда 1996–1998 йиллар давомида даволашни бошлаган беморлар орасида 1,13 (95% ли ишончлилик интервали (ИИ) 0,48–2,64 бўлган) дан 2,39 (95% ли ИИ 1,07–5,32) гача ортган. 1999–2004 йилларда МТ ни эртанги босқичларида олган беморларда МТ эрта бошланган бўлса, бу кўрсаткич янада ўсган – 3,72 (95% ИИ 1,60–8,62) гача ва DAS28 касаллик фаоллиги индексига йўналган назоратли даволаш стратегияси қўлланилганида <1,6 бўлгани кузатилган (2005–2011 й.й.). Бундай стратегия даволаш мақсадини сақлаб қолиш учун терапияни доимий интенсификация қилишни (кучайтиришни) назарда тутади. Аммо 155 нафар интенсив терапия (60 мг/с ли преднизолонни юқори дозаси билан МТ ни комбинацияли даволаш дебютида, 4 ойдан кейин ГИБП қўшилиши мумкинлиги билан) олган гуруҳдаги ва 124 нафар «Treat to target» [60] стратегияси рамкаси бўйича терапиясида дорисиз ремиссия [19] натижалари таққослаб таҳлил қилиб чиқилганида, улар ўртасида фарқ йўқлиги кўрсатилган (35% ва 29% навбати билан). 7, 8 йил давомида кузатилган беморларда касалликнинг қайталаниши, кучайиши частотаси интенсив гуруҳдагилардан кўра юқори бўлган (20% ва 8%), буни ремиссияга эришилганидан кейин преднизолон дозасини пасайтириш ва ГИБП терапиядаги узилишлари билан изоҳлаш мумкин. Муаллифлар таъкидлашича, интенсив терапия эрта буюрилаётган МТ ва назорат остидаги беморларнинг олган даволари солиштирилганида афзалликларга эга эмас.

Кўп йиллар давомида МТни қўллаб кўрган бир қатор муаллифларнинг маълумотларида келтирилишича, бу дори воситасидан узоқ вақт давомида фойдаланиш беморлар томонидан яхши қабул қилинган [56]. МТ фонида кўпинча ОИТ, жигар томонидан ДНР ва инфекция ривожланиши аниқланади. Қоидага кўра, ОИТ томонидан кузатиладиган ДНР оғир бўлмасдан (гастралгия, ич келишининг бузилиши, диспепсия), фолик кислотасининг қўлланиши уларнинг частотасини, шунингдек, беморларда препаратни орал шаклидан тери остига ўтказиш ҳолатларини камайтиради. МТ олаётган ҳар 5 нафар пациентдан бир нафарида трансаминазалар концентрациясининг ортиши аниқланади, аммо уларнинг даражаси 2 баравардан ортиқ кўтарилиши беморларнинг 1–2% да кузатилган [26]. МТ билан даволашнинг эртанги муддатларида (препарат қўлланилганидан 3–4 ҳафта ўтгач) қуруқ йўтал, нафас қисиши, гипоксемия каби клиник белгилар билан намоён бўладиган пневмония ривожланиши мумкин. Бу ДНР идиосинкразия каби талқин қилиниб, МТни тақиқлашни талаб қилади ва симптомлари тўхтагун учун преднизолон (15–20 мг/сутки) тавсия этилишига сабаб бўлади [64, 68]. Бошқа ножўя ўпка реакциялари асосан респиратор инфекция ва пневмонияни ривожланиши билан боғлиқ, бу инфекция чегаралаб тўхтагунча МТни қабул қилишда танаффус қилишни талаб қилади. Метаанализ маълумотларига кўра [23], МТ фонида ўпка ДНТларининг барча турларида минимал ортишлар 1,1% ҳолатда аниқланган (95% ИИ 1,02–1,19). Бундан ташқари, РА билан ўпка жароҳатланишларига боғлиқ бўлган МТни монотерапияда ёки бошқа БЯҚП билан комбинацияда қўлланилганида кузатилган самарадорлиги ҳақида маълумотлар мавжуд [41, 54], бу РАнинг бўғимлардан ташқари кузатиладиган клиник белгилари ҳисобланади. Шундай қилиб, МТни даволаш фонида ДНТ ривожланиш хавфи кучли бўлган ўпка ва жигардаги оғир ўзгаришлар бўлиши, МТ билан даволашни тўхтатиш керак деган фикр, асосан бўрттириб кўрсатилгандек бўлади, бу РАда МТни асоссиз равишда бекор қилинишга қарши огоҳлантириш сифатида хизмат қилиши керак [5].

ПСА ДАВОСИДА МЕТАТРЕКСАТ

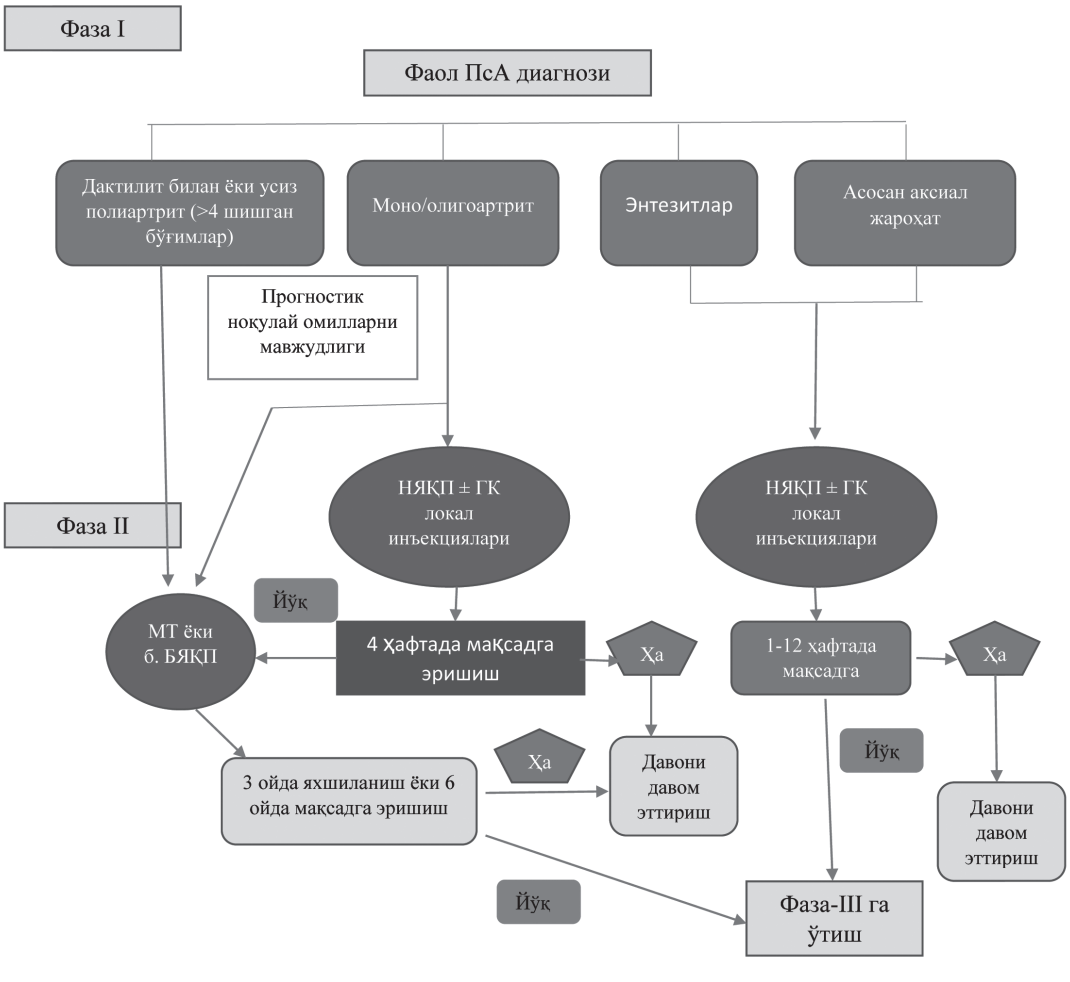
РА сингари, ПсАда МТ терапияни эрта бошлаш ва даволаш босқичларида етарли самарани назорат қилиш касалликнинг клинико-функционал ва рентгенологик натижаси яхшиланишига ёрдам беради. Бу ҳақида кўплаб чет элларда ўтказилган когортли текширишли кузатишлар маълумот бермоқда [31, 35, 65].

ПсАни даволашда РА сингари асосий мақсад, ремиссияга эришиш ёки касалликнинг фаоллигини пасайтиришдир [32]. Халқаро (Европа ревматизмга қарши лигаси (Европейская противоревматическая лига – European League Against Rheumatism, EULAR) Ревматология ассоциациясининг халқаро лигаси (Международная лига ревматологических ассоциаций – League of Associations for Rheumatology, ILAR) ва псориаз ва псориатик артритни ўрганувчи ва баҳоловчи гуруҳи (группа по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита – GRAPPA) ва миллий тавсияномаларга кўра, ПсА билан оғриган беморлар терапияси касалликнинг субтурларига боғлиқдир [8, 21, 30, 32] (2-расм.). Периферик артритга кўрсатмалар мавжудлигида БЯҚПни эрта буюрилиши кўрсатилган, ҳаммадан теридаги жароҳатланишлар борлигида МТ тайинлаш афзалроқдир деб ҳисобланади. Моно-олигоартритларда ҳамда прогностик ноқулай омиллар (тузилмавий жароҳатланишлар, ЭТТ/СРБни

юқори даражаларида, дактилит келиб чиққанида ёки тирноқларни жароҳатланишида) мавжудлигида ҳам МТ терапиясини бошлашга асос бор деб ҳисобланади. ПсА субтурида прогностик ноқулай омиллар мавжуд бўлмаганида ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (НЯҚП) тавсия этилади. Керак бўлганида – ГКлар бўғим ичига киритилади, эришилган мақсаднинг натижаси 4 ҳафтадан кейин баҳоланади. Агар шу муддатлар ўртасида мақсадга эришилмаган бўлса, МТ терапиясини бошлаш тавсия этилади (ёки бошқа БЯҚП МТни тавсия этишга имкон бўлмаганида). Жароҳатланишнинг аксиал шаклида БЯҚПга кўрсатмалар йўқ ва НЯҚП±ГК ни бўғим ичига киритиш билан даво бошланади, 4–12 ҳафтада эришилган мақсадни баҳолашга киришилади.

МТ ПсАда артритнинг фаоллашувини камайтиради. Синовитнинг намоён бўлишини МТ тавсия этилганидан олдин ва 6–18 ойлардан кейин олинган синовиал мембрананинг такрорий биопсияси маълумотлари бўйича баҳолашда кўрсатилишича, МТни тайинлаш кепакланувчи қаватни пролиферацияси пасайишига, қоплаб турган қатлам остидаги инфильтратларнинг лимфоцитлар (CD3, CD4, CD8, CD68) томонидан редукция қилинишига, поликлонал CD4+ Т-ҳужайраларнинг редукция бўлишига, олигоклонал CD8 Т-ҳужайралар бироз камайишига олиб келган [25, 43]. Бу беморларда бўғим индексининг, бўғимлар шиши сонининг ҳамда касаллик фаоллик индексининг (DAS) клиник ишончли пасайиши ҳам аниқланган.

Катта бўлмаган ёки ишончсиз текширишларни ҳамда кузатувли изланишларнинг чегараланган миқдорларини қўшганда ҳам МТни ПсА даволашда фойдаланилганлиги ҳақидаги маълумотлар кам сонлидир [44]. Баъзи муаллифлар МТнинг самарасини ПсА (n=430) ва РА (n=1218) билан оғриган беморларда солиштириб кўришганида, бу иккала нозологияда МТ қўлланилганидаги самарадорлик фарқ қилмаслигини аниқлашган. МТ билан даволанаётган ПсА ва РА билан оғриган беморлар 6 ойдан кейин текширилганида, касалликнинг фаоллиги параметрларининг кўпи камайганлиги, терапия самараси 2 йилдан кейин, ўз навбатида, 65% ва 66% ни ташкил қилган [22, 47, 63].



2-расм. Псориазнинг эртанги босқичида беморни олиб бориш тактикаси.
МТ – метатрексат; БЯҚП – базисли яллиғланишга қарши препаратлар; НЯҚП – ностероидли яллиғланишга қарши препаратлар; ГК – глюкокортикоидлар [8, 10, 21, 30, 32].

Даволашни қаттиқ назорат қилиш принциплари ва «Даводан мақсадга эришиш» стратегия принципларинуу татбиқ этилиши ПсАда терапиядан ва функционал натижадан самарага эришишга имкон беради. Россиялик муаллифларнинг маълумотига кўра [4], РЕМАРКА изланишларига қўшилган 40 нафар эртанги ПсА билан оғриган беморларда МТнинг тери остига киритиладиган шакли қўлланилган. МТ барча беморларга тери остига 10 мг/ҳафтасига юборилиб, ҳар 2 ҳафтада 5 мг дан дозаси оширилган ва 20–25 мг/ҳафтасига етказилган. Касалликнинг паст фаоллигига (КПФ) эришилган, DAS ёки DAS28 бўйича ремиссия келиб чиққан ва касалликнинг минимал фаоллигига (КМФ) эришилган беморлар сони баҳоланган. КМФ мезони [20] бўйича жароҳатланишнинг турли соҳалари (бўғимлар, тери, энтезислар) баҳоланган ва пациентнинг бўғимларидаги оғриқлар, касалликнинг фаоллиги ва функционал имкониятларини баҳолашни ПсА терапиясининг мақсади қилиб таклиф қилинган. КПФ йўқлигида ёки DAS28/DAS бўйича, шунингдек, КМФда ремиссия бўлса, 3–6 ойдан кейин МТнинг 20–25 мг/ҳафтасига комбинацияли терапияси ва ГИБП – адалимумаб 40 мг дан 2 ҳафтада 1 марта ёки устекинумаб 45 мг дан схема бўйича тавсия этилган. Терапиянинг умумий муддати12 ойни ташкил қилган. МТни монотерапия фонидаги даволашда мақсадга эришиш 45 % беморларда (n = 18) кузатилди, шундай 18 (72 %) нафар пациентдан 13 нафарида рентгенологик прогресс кузатилмаган. МТни ГИБП билан комбинацияда олган беморларнинг 21 нафаридан 16 (76 %) нафарида рентгенологик прогресс мавжуд бўлмагани қайд қилинган.

ПсАда МТнинг монотерапиядаги самарадорлигининг РКИларни баҳолаш сони чегараланган ва улар асосан ГИБП билан бажарилган. SEAM-PsA [48] текширишларни маълумотларига асосланиб берилишича, МТ ни монотерапияда, этанерцепт монотерапияда ва ҳатто МТ этанерцепт комбинацияда қўлланилганида бир хил эффект олинган (бўғимларнинг жараёнга жалб қилинган сони, теридаги жароҳатланишлар, энтезитлар, дактилитлар ва жисмоний функциларнинг яхшиланиши). EULAR экспертлари ПсАнинг эртанги босқичида БЯҚПнинг тезлик билан буюрилиши кераклиги ҳақидаги тавсияларнинг шакллашида МТни теридаги жароҳатларда тавсия этиш афзалроқ эканлигини кўрсатишган [32].

ПсАда яққол коморбидликни (кардиоваскуляр касалликлар, метаболик синдром ва б.) нинг мавжудлиги беморларни олиб боришни қийинлаштиради. Афсуски, ПсАда МТни беморларни ножўя таъсирсиз кўтара олишини баҳолаган бир неча ягона тадқиқотларда акс эттирилган. МТ дан 5–25 мг/ҳафтасига фойдаланилганида бош оғриғи, кўнгил айниши, қайд қилиши гастралгиялар, стоматит каби оғир кечмаган ДНР ривожлангани ҳақида ёзиб ўтилган. Кам ҳолатларда ДНРнинг жиддий ҳолатлари (гепатотоксик ҳолатлар, инфекциялар, ўпка фибрози) ривожланган. МТ билан фолиев кислотасини биргаликда қўлланиши, юқорида келтирилган ножўя ҳолатларни, гепатотоксик таъсирни ва ОИТ томонидан кузатиладиган бошқа реакцияларни камайтиради. РКИ маълумотларига кўра [44], ҳатто МТ орал шаклда 12 ой қўлланилган бўлса-да, ДНР натижасида фақат 4,5 % ПсА билан оғриган беморларда препарат қабул қилиниши тўхтатилган. CORRONA (АҚШ) қайд қилган маълумотларига кўра [27], АЛТ/АСТ концентрацияларининг ортиши 14–35 % РА ва ПсА билан оғриган беморларда қайд қилинган (ПсА билан касалланганларда 2,5 марта кўп), аммо меъёрдан 2 баробар ортиши 1–2 % ҳолатларда аниқланган. Тери ости шаклидан фойдаланиш, маълум бўлганидек, терапиянинг толерантлигини яхшилайди, бу эса МТнинг тери ости шакли биологик мавжудлигини ҳисобга олиб, уни ПсАда ҳам қўллаш мақсадга мувофиқлигини аниқлайди.

Cochrane Database of Systematic Reviews [69] нинг тизимли шарҳлар тадқиқотлари маълумотларига кўра, 6 ой мобайнида МТ терапияси плацебо (НЯҚП қабули) билан солиштириб қўрилганда, жиддий ДНР келиб чиқишининг нисбий хавфи (OR) плацебога нисбатан амалда фарқ қилмаган (OR = 0,26; 95% ИИ 0,02–2,26), ДНР сабабли бекор қилиш МТ терапияси фонида 6,4 % ни, плацебо фонида 6% ни ташкил қилган.

Шуни кўрсатиб ўтиш керакки, МТ ни тизимли қўллаш КВ-касалликлар (кардиоваскуляр) хавфини РА да ҳам, ПсАда ҳам ишончли камайтиради [55, 67]. РА ассоциацияда келганида КВ–сабаблар бўйича ўлим ҳолатларини 70% га пасайтиради, ПсАда бу ҳолат ўрганилмагани олимлар томонидан эътироф этилади.

Адабиётлар таҳлили кўрсатишича, РА ва ПсА билан оғриган периферик бўғимлар жароҳатланиши кузатилаётган беморларда МТ эрта буюрилиши зарур. Кўп сонли тадқиқотларнинг тасдиқлашича, РАнинг бўғимлар билан боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган симптомлари ҳолатларида [66], тузилиши шикастланган вазиятларда (рентгенологик прогресс секинлашганда) самара беради [51], бу – беморнинг функционал қобилияти яхшиланиши билан бирга кечади [66]. ПсАда МТ бемордаги артритлар, энтезитлар, теридаги клиник белгилар ва функционал ҳолатни яхшилайди [4, 32]. МТ билан даволашда олинган клиник самара КВ-асоратларнинг камайиши билан бирга кечади, бўғимлардаги яллиғланишли жароҳатланишни пасайтиради [55, 67].

МТнинг тери остига юбориш шаклини қўллаш терапияни самарадорлигини оширишга имкон беради ва қиммат турувчи ГИБПли терапиянинг буюрилишини кечиктиради: РА билан оғриган 35 640 нафар беморда МТ орал шак-

лда қўлланилганда, уларнинг 20 041 нафарига терапияни кучайтириш кераклиги кузатилган, 87 % ҳолатларда МТнинг per os шаклига ГИБП қўшилган, 13 % беморлар МТнинг инъекция шаклига, яъни тери ости шаклига ўтказилган. Шу беморлар 5 йил мобайнида кузатилганида, даволаш усулини ўзгартириб, ГИБП билан комбинация қилишга фақат 28 % ўтказилган [53]. Периферик артрит билан оғриган беморларда МТ билан даволашни оптимизациялаштириш деганда, етарлича самара бўлмаганда ёки муросасизлик симптомлари пайдо бўлганида МТни орал шаклидан тери ости шаклига ўтказиш тушунилади, шунингдек, МТнинг биологик етиб бориш (мавжудлигини) катталигини ва препаратнинг плазмада концентрацияси ошиб боришини, дозасини ҳафтасига 15 мг орттириш мумкинлигини ҳисобга олиб даволаш даврининг бошидан уни тери остига юбориш билан дарров бошлаш таклиф қилинади [13]. МТни тери остига юбориш терапияси инициация қилиниши ва орал шаклидан тери остига юбориш шаклига ўтказилиши, самарадорликнинг яхшиланиши ҳисобига, яхши толерантлик туфайли терапиянинг омон қолиш даражасининг ошиши билан бирга кечади [13, 18, 33, 36, 58, 70]. РФ ва Ўзбекистонда МТнинг турли хил шакллари қайд қилинган. ТРАМПЛИН (Терапия Ревматоидного Артрита Метотрексатом в Подкожной форме в кЛИНической практике) [2] тадқиқотида МТнинг тери остига юбориладиган турли шакллари хавфсизлигини ретроспектив баҳолаш ўтказилган. 632 нафар бемор МТнинг турли шакллари (172 нафари – Методжект, 147 нафари – Метотрексат – Эбеве, 313 нафари – Метортрит) билан даволанишган. МТ олган беморларда ДНР ҳолатлари 6,5 % ҳолатда шифокорлар томонидан кузатилган: кўнгил айниши – 0,95 % ида, меъёрга нисбатан 3 ва ундан ортиқ трансаминазаларнинг ортиши 1,74% ида, тери реакциялар – 1,27 % ида ва бошқа белгилар (бош оғриғи, бош айланиши, шунингдек, инфекциялар ва б.) – 2,53 % ида. Нохуш ҳодисалар Методжектда бошқа МТнинг генерикларига кўра юқори бўлган. Демак, МТни тери остига юборувчи шаклларида ДНРлари кам кузатилади ва уларни ПсА ва РА каби касалликларда эрта қўллаш яхши самара беради.

Тадқиқотнинг мақсади: метотрексат комплекс равишда қўлланилганида псориаз билан оғриган беморларда самарадорлигини аниқлаш.

Тадқиқотнинг материал ва усуллари. Назоратимизда 15 нафар ПсА ва РА билан асоратлариган беморлар бўлиб, уларнинг 10 нафари эркак, 5 нафари аёллар эди. Уларнинг ёши 34 ёшдан 56 ёшгача бўлиб, диагноз беморлар бўғимларининг рентгенологик текширувлари ва ревматологик синамалар ўтказилганидан сўнг қўйилди. Шунингдек, барча беморларда даводан олдин ва кейин псориазнинг тарқалганлик ва оғирлик даражаси (PASI) индекси ва ҳаёт сифати дерматологик индекслари (ҲСДИ) ўрганилди.

Тадқиқотнинг натижалари. Барча ПсА ва РА билан оғриётган беморлар метотрексатни (МТ) per os ҳафтасига 20 мг дан қабул қилишди ва 5 кун танаффус қилиниб, сўнг яна 20 мг периорал давом эттирилди. Комплекс даво сифатида антигистамин препаратлар, сенсибилизацияни олувчи дори воситалари, гепатотрофик препаратлар ва маҳаллий индеферент малҳамлар ГК билан буюрилди. Клиник самарадорлик дастлаб беморларнинг барчасида кузатилди. Аммо даво циклларии давом эттирилгач, 15 нафар беморнинг 5 нафарида клиник самара пасайганлиги ва ДНР белгилари (кўнгил айниши, бош оғриғи, бош айланиши, трансаминазаларнинг ортиши, шунингдек, инфекциялар) пайдо бўлди. ДНР кузатилган беморларда МТ препарати инъекция ҳолига ўтказилиб, тери остига юборилди. Ўтказилган керакли даво чоралари туфайли бу белгиларнинг бартараф этилишига эришилди. Беморлар терисидаги жараёнда PASI индекси даводан олдин ва кейин ўрганилганида қуйидагилар кузатилди: даводан олдин PASI индекси 24,55±2,23 баллни ташкил қилган бўлса, давонинг 1-йили охирига келиб 13,33±1,23 баллни ҳосил қилди. ҲСДИ кўрсаткичлари ҳам ўзига хос ўзгарди: даводан олдин юқори бўлган кўрсаткичлар 1 йилдан сўнг пасайган бўлса-да, ўтказилган даво ҲСДИ индексининг кескин пасайишига олиб келмади. Бу ҳолат асаб тизими фаолиятини яхшиловчи препаратлар қўшилишида ҳам ҲСДИ индексининг тўлиқ яхшиланишига имкон бермади.

Хулоса. Метатрексатнинг ПсА ва РА билан оғриган беморларда комплекс равишда қўлланиши теридаги патологик жараёнга ижобий таъсир қилди, аммо бўғимлардаги ўзгаришларнинг тўлиқ тузалишига олиб келмади, ҲСДИ индексининг пасайишига сабаб бўлган бўлса-да, беморларнинг ҳаёт сифатини тўлиқ ўзгартира олмади.

АДАБИЁТЛАР

1. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клинической медицины. 2018; 46(1): 32–33. [Galushko E. A., Nasonov E. L. Rasprostranennost revmaticheskikh zabolevanii v Rossii [Prevalence of rheumatic diseases in Russia] // Almanakh klinicheskoi meditsiny. 2018; 46(1): 32–33. (In Russ.)] DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
2. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Гриднева Г.И., Демидова Н.В. Применение подкожной формы метотрексата разных производителей в

реальной клинической практике: сравнительное исследование // Альманах клинической медицины. 2019; 47 (5): 383–392. [Karateev D.E., Luchikhina E.L., Gridneva G.I., Demidova N.V. Primenenie podkozhnoi formy metotreksata raznykh proizvoditelei v realnoi klinicheskoi praktike: sravnitelnoe issledovanie [Application of subcutaneous forms of methotrexate from different manufacturers in real clinical practice: comparative study] // Almanakh klinicheskoi meditsiny. 2019. 47(5): 383–392. (In Russ.)] DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-055.

3. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА) // Научно-практ. ревматология. 2016. 54(2): 138–144. [Karateev D.E., Luchikhina E.L., Demidova N.V. and others. Primenenie podkozhnoi formy metotreksata dlya lecheniya bolnykh aktivnym revmatoidnym artritom (issledovanie REMARKA) [Application of a subcutaneous form of methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (REMARKA study)] // Nauchno-prakt. revmatologiya. 2016. 54(2): 138–144. (In Russ.)] http://dx.DOI.org/10.14412/1995-4484-2016-138-144.
4. Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Смирнов А.В., Колтакова А.Д., Насонов Е.Л. Достижение минимальной активности болезни и динамика рентгенологических изменений при раннем псориатическом артрите через год после начала лечения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (предварительные результаты исследования РЕМАРКА) // Научно-практическая ревматология. 2017. 55(6): 610–615. [Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Smirnov A.V., Koltakova A.D., Nasonov E.L. Dostizhenie minimalnoi aktivnosti bolezni I dinamika rentgenologicheskikh izmenenii pri rannem psoriaticheskom artrite cherez god posle nachala lecheniya v ramkakh strategii «Lechenie do ostizheniya tseli» (predvaritelnye rezultaty issledovaniya REMARKA [Achieving minimal disease activity and dynamics of radiological changes in early psoriatic arthritis one year after the start of treatment in the framework of the strategy «Treatment to achieve the goal» (preliminary results of the REMARKA study)] // Nauchno-prakt. revmatologiya. 2017; 55(6): 610–615. (In Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2017-610-615.
5. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи // Научно-практ. ревматология. 2015. 53(5s): 64–76. [Nasonov E.L. Metotreksat pri revmatoidnom artrite – 2015: novye fakty I idei [Methotrexate in rheumatoid arthritis-2015: new facts and ideas] // Nauchno-prakt. revmatologiya. 2015: 53 (5s): 64–76. (In Russ.)] DOI:10.14412/1995-4484-2015-64-76.
6. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата // Научно-практ. ревматология. 2014, 52(1): 8–26. [Nasonov E.L., Karateev D.E, Chichasova N.V. Novye rekomendatsii po lecheniyu revmatoidnogo artrita (EULAR, 2013): mesto metotreksata [New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate] // Nauchno-prakt. revmatologiya. 2014; 52(1): 8–26. (In Russia)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-8-26.
7. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. академика РАН Е.Л. Насонова. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2020, с. 17–57. [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii, Revmatologiya [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Ed. Academician of the Russian Academy of Sciences E. L. Nasonov. Moscow, GEOTAR-Media, 2020, p. 17–57. (In Russ.)] URL: http://www.geotar.ru.
8. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. акад. РАН Е.Л. Насонова. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2020. С. 101–109. [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Ed. Academician of the Russian Academy of Sciences E. L. Nasonov. Moscow, GEOTAR-Media, 2020, pp. 101–109. (In Russ.)] URL: http://www.geotar.ru.
9. Чичасова Н.В. Возможности достижения максимального эффекта при контролируемом лечении ревматоидного артрита в реальной практике // Лечащий Врач. 2015;№7:29–33. [Chichasova N.V. Vozmozhnosti dostizheniya maksimalnogo effekta pri kontroliruemom lechenii revmatoidnogo artrita v realnoi klinicheskoi praktike [Possibilities of achieving maximum effect in the controlled treatment of rheumatoid arthritis in real practice]. Lechaschy Vrach. 2015, no. 7: 29–33. (In Russ.)] URL: https://www.lvrach.ru-2015/07.
10. Чичасова Н.В., Лила А.М. Метотрексат в лечении ревматоидного артрита и псориатического артрита // Лечащий врач. 2020. №7. С. 42–51.
11. Agenova S., Steenberg H.W., van Nies J.A. et al. Disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms // Ann Rheum Dis. 2016; 75 (5): 867–73. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-207080.
12. Aletaha D., Funovits J., Smolen J.S. The importance of reporting disease activity states in clinical trials of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2008; 58: 2622–2631. DOI: 10.1002/art.23733.
13. Bello A.E., Perkins E.L., Jay R., Efthimiou P. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis

// Open Access Rheumatol. 2017; 31 (9): 67–79. DOI: 10.2147/OARRR.S131668.s.
14. Bhole V.M., Choi H.K., Burns L.C., et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population // Rheumatology (Oxford). 2012; 51 (3): 552–556. DOI: 10.1093/rheumatology/ker349.
15. Bianchi G., Caporali R., Todoerti M., Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration // Adv Ther. 2016; 33 (3): 369–378. DOI: 10.1007/s12325-016-0295-8.
16. Branco J.C., Barcelos A., de Araújo F.P., et al. Utilization of subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients after failure or intolerance to oral methotrexate: a Multicenter Cohort Study // Adv Ther. 2016; 33 (1): 46–57. DOI: 10.1007/s12325-016-0295-8.
17. Braun J., Kastner P., Flaxenberg P., et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial // Arthritis Rheum. 2008; 58 (1): 73–81. DOI: 10.1002/art.23144.
18. Bujor A.M., Janjua S., LaValley M.P., Duran J., Braun J., Felson D.T. Comparison of oral versus parenteral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis // PLoS ONE. 14 (9): e0221823. https://DOI.org/10.1371/journal.pone.0221823.
19. Burgers L.E., Huizingal T.W. J., Allaart C.F., van der Helm-van Mill A. H.M. Does treatment strategy influence the ability to achieve and sustain DMARD-free remission in patients with RA? Results of an observational study comparing an intensified DAS-steered treatment strategy with treat to target in routine care // Arthritis Research & Therapy. 2019; 21: 115. https://DOI.org/10.1186/s13075-019-1893-z.
20. Coates L.C., Fransen J., Helliwell P.S. Defining minimal activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment // Ann Rheum Dis. 2010; 69 (1): 48–53. DOI: 10.1136/ard.2008.102053.
21. Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J., et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis // Arthr Rheumtol. 2016; 68(5): 1060–1071. DOI: 10.1002/art.39573.
22. Coates L.C., Moverley A.R., McParland L., et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicenter, open-label, randomised controlled trial // Lancet. 2015; 386 (10012): 2489–2498. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5.
23. Conway R., Low C., Coughlan R.J., et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arthr Rheum. 2014; 66 (4): 803–812. DOI: 10.1002/art.38322.
24. Coto-Segura P., Eiris-Salvado N., Gonzalez-Lara L., et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // Br J Dermatol. 2013; 169 (4): 783–793. DOI: 10.1111/bjd.12473.
25. Curran S.A., FitzGerald O.M., Costello P.J., et al. Nucleotide sequencing of psoriatic arthritis tissue before and during methotrexate administration reveals a complex inflammatory T cell infiltrate with very few clones exhibiting features that suggest they drive the inflammatory process by recognizing autoantigens // J Immunol. 2004; 172 (3): 1935–1944. DOI: 10.4049/jimmunol.172.3.1935.
26. Curtis J.R., Beukelman T., A Onofrei A., et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide // Ann Rheum Dis. 2010; 69 (1): 43–47. DOI: 10.1136/ard.2008.101378.
27. Curtis J.R., Beukelman T., Onofrei A., et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide // Ann Rheum Dis. 2010; 69 (1): 43–47. DOI: 10.1136/ard.2008.101378.
28. DeMizio D.J., Geraldino-Pardilla L.B. Autoimmunity and inflammation link to cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis // Rheumatol Ther. 2020; 7 (1): 19–33. DOI: 10.1007/s40744-019-00189-0.
29. Desmoulin S.K., Hou Z., Candjee A., Matherly L.H. The human proton-coupled folate transporter: biology and therapeutic applications to cancer // Cancer Biol Ther. 2012; 13: 1355-1373. DOI: 10.4161/cbt.22020.
30. Elmamoun M., Eraso M., Anderson M., et al. International league of associations for rheumatology recommendations for the management of psoriatic arthritis in resource-poor settings // Clin Rheumatology. 2020; 39 (6): 1839–1850. https://DOI.org/10.1007/s10067-020-04934-7.
31. Gladman D.D., Thavaneswaran A., Chandran V., et al. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? // Ann Rheum Dis. 2011; 70 (12): 2152–2154. DOI: 10.1136/ard.2011.1509385.
32. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A., et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update // Ann Rheum Dis. 2020; 79 (6): 700–712. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
33. Hameed B., Jones H. Subcutaneous methotrexate is well tolerated and superior to oral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // Int J Rheum Dis. 2010; 13 (4): e83–e84. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2010.01482.x.

34. Hameed B., Jones H. Subcutaneous methotrexate is well tolerated and superior to oral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // Int J Rheum Dis. 2010; 13 (4): e83–e84. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2010.01482.x.
35. Haroon M., Gallagher P., Fitzgerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis // Ann Rheum Dis. 2014; published online Feb 13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204858.
36. Harris E., Ng B. Using subcutaneous methotrexate to prolong duration of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis // Eur J Rheumatol. 2018; 5: 85–91. DOI: 10.5152/eurjrheum.2018.17113.
37. Hillson J.L., Furst D.E. Pharmacology and pharmacokinetics of methotrexate in rheumatic disease. Practical issues in treatment and design // Rheum. Dis. Clin. N. Am. 1997, 23, 757–778. DOI: 10.1007/s00296-016-3447-x.
38. Hoekstra M., Haagsma C., Neef C., et al. Bioavailability of high dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis // J Rheumatol. 2004; 31 (4): 645–648.
39. Jadrapai A., Navarro-Millan I. Cardiovascular comorbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment // BMC Rheumatology. 2018, 2: 10. DOI: 10.1186/s41927-018-0014-y.
40. Jamnitski A., Symmons D., Peters M. J.L., Sattar N., McInnes I., Nurmohamed M.T. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review // Ann Rheum Dis. 2013; 72 (2): 211–216. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201199.
41. Jani M., Dixon W.G., Matteson E.L. Management of the rheumatoid arthritis with interstitial lung disease // Lung disease in rheumatoid arthritis. 2018: 121–161. DOI: 10.1007/978-3-319-68888-6-9.
42. Johnsson H., McInnes I.B., Sattar N. Cardiovascular and metabolic risks in psoriasis and psoriatic arthritis: pragmatic clinical management based on available evidence // Ann Rheum Dis. 2012; 71 (4): 480–483. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200567.
43. Kane D., Gogarty M., O'leary J., et al. Reduction of synovial sublining layer inflammation and proinflammatory cytokine expression in psoriatic arthritis treated with methotrexate // Arthritis Rheum. 2004; 50 (10): 3286–3295. DOI: 10.1002/art.20518.
44. Kingsley G.H., Kowalczyk A., Taylor H., et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis // Rheumatology. 2012; 51 (8): 1368–1377. DOI: 10.1093/rheumatology/kes001.
45. Labitigan M., Bah?e-Altuntas A., Kremer J. M., et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis // Arthritis Care Res (Hoboken). 2014; 66 (4): 600–607. DOI: 10.1002/acr.22185.
46. Lard L.R.., Visser H.., Speyer I. et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies // Amer. J. Med. 2001; 111: 446-451. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)00872-5.
47. Lie E., van der Heijde D., Uhlig T., et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate- treated patients with rheumatoid arthritis // Ann Rheum Dis. 2010; 69 (4): 671–676. DOI: 10.1136/ard.2009.113308.
48. Mease P.J., Gladman D.D., Collier D.H., et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial // Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (7): 1112–24. DOI: 10.1002/art.40851.
49. Muller R.B., von Kempis J., Haile S.R., Schiff M.H. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort // Semin Arthritis Rheum. 2015; 45 (1): 28–34. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.009.
50. Ogdie A., Weiss P. The epidemiology psoriatic arthritis // Rheum Dis Clin North Am. 2015; 41 (4): 545–568. DOI: 10.106/j.rdc.2015.07.001.
51. Pincus T., Ferraccioli G., Sokka T. et al. Evidence of clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating 1983 review // Rheumatol. 2002, 41 (12): 1346–1356. DOI: 10.1093/ rheumatology/41.12.1346.
52. Pincus T., Yazici Y., Sokka T., et al. Methotrexate as the «anchor drug» for the treatment of early rheumatoid arthritis // Clin Exp Rheumatol. 2003; 21 (Suppl 31): S178–85. https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=2212.
53. Rohr M.K., Mikuls T.R., Cohen S.B., Thorne C.J., O'Dell J.R. The underuse of methotrexate in the treatment of RA: a national analysis of prescribing practices in the U.S. Arthritis Care Res (Hoboken) // Arthr Care Res. 2017; 69 (6): 794–800. DOI: 10.1002/acr.23152.
54. Rojas-Serrano J., Gonzalez-Velasquez E., Mejia M., et al. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: evolution after treatment // Rheumatol Clin. 2012; 8 (2): 68–71. DOI: 10.1016/j.reuma.2011.12.008.
55. Roubille C., Richer V., Starnino T., McCourt C. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-in?ammatory

drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis // Ann Rheum Dis. 2015; 74 (3): 480–489. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
56. Salliot C., van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research // Ann Rheum Dis. 2009; 68 (7): 1100–1104. DOI: 10.1136/ard.2008.093690.
57. Schiff M.H., Jaffe J.S., Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥15 mg may be overcome with subcutaneous administration // Ann Rheum Dis. 2014; 73 (8): 1549–1551. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205228.
58. Scott D.G., Claydon P., Ellis C. Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond to or tolerate oral methotrexate: the MENTOR study // Scand J Rheumatol. 2014; 43 (6): 470–476. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2010.01482.x.
59. Shea B., Swinden M.V., Tanjong Ghogomi E., et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis // Cochrane Database Syst Rev. 20131; 5: CD000951. DOI: 1002/14651858. CD000951.pub2.
60. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., et.al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // Ann Rheum Dis. 2010: 69: 631–637.
61. Smolen J.S., Landewe R.B.M., Bijlsma W.J. et. al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update // Ann Rheum Dis. 2020; 79 (6): 685–699. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216655.
62. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease- modifying antirheumatic drugs: 2016 update // Ann Rheum Dis. 2017. Vol. 76. P. 960–977.
63. Smolen J.S., Schöls M., Braun J., et al. Treating axial spondylarthritis and peripheral spondylarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force // Ann Rheum Dis. 2018. Vol. 77(1). P. 3–17.
64. Sostman H.D., Matthay R.A., Putman C.E., Smith G.J. Methotrexate-induced pneumonitis // Medicine (Baltimor). 1976. Vol. 55(5). P. 371–388.
65. Theander E., Husmark T., Alenius G. M., et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favorable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA) // Ann Rheum Dis. 2014. Vol. 73(2). P. 407–413.
66. Visser K., Katcharmart W., Loza E. et al. Multinational evidence-based recommendations for use methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: intergrading systematic literature research and expert opinion of a board international panel of rheumatologists in the 3E initiative // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68(7). P. 1086–1093.
67. Westlake S.L., Colebatch A.N., Baird J. et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review // Rheumatology. 2010. Vol. 49(2). P. 295–307.
68. Whitcomb M.E., Schwarz M.I., Tormey D.C. Methotrexate Pneumonitis: case report and review of the literature // Torax. 1972. Vol. 27(5). P. 636–639.
69. Wilson T.D., Whittle S.L., Thynne T.R. J., Mangoni A.A. Methotrexate for psoriatic arthritis // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019, Issue 1. Art. No.: CD012722. DOI: 10.1002/14651858.CD012722.pub2.
70. Yadlapati S., Efthimiou P. Inadequate Response or Intolerability to Oral Methotrexate: Is It Optimal to Switch to Subcutaneous Methotrexate Prior to Considering Therapy With Biologics? // Rheumatol Int. 2016. Vol. 36(5). P. 627–633.

УДК: 616.529.1-07-08

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВРОЖДЕННОГО БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА В ТАДЖИКИСТАНЕ

М.Ф. ХОМИДОВ, Д.Х. АБДИЕВА, А.Б. РАХМАТОВ

Таджикский государственный медицинский университет;
ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

ТОЖИКИСТОНДА ТУҒМА БУЛЛЕЗ ЭПИДЕРМОЛИЗНИНГ (ТБЭ) ДОЛЗАРБ МУАММОЛАРИ

М.Ф. Хомидов, Д.Х. Абдиева, А.Б. Рахматов

Тожикистонда турли минтакалардан (Кўлоб, Хатлон ва бошқалар) бўлган туғма буллёз эпидермолиз билан касалланган 117 нафар беморнинг клиник материаллари тақдим этилган. Беморларнинг 32,3% яқин қариндошлар ўртасидаги никоҳда аниқланган. ТБЭнинг оддий шакли нисбатан тез-тез қайд этилган бўлиб, у 61 нафар (52,1%) беморда аниқланган. ТБЭнинг клиник белгилари намоён бўлиши генодерматознинг теридан ташқари асоратлари: тиш-жағ тизими, овқат ҳазм қилиш тракти шикастланиши ва онкологик патологияларни аниқлашда беморларни ҳар томонлама ва комплекс текширишни талаб этади.

Калит сўзлар: буллёз эпидермолиз, ташхислаш, клиника, давоси, реабилитация.

SUMMARY

THE ACTUAL PROBLEMS OF THE EPIDERMOLYSIS BULLOSA IN TADJIKISTAN

M.F. Homidov, D.H. Abdieva, A.B. Rakhmatov

There are presented clinical materials of 117 patients with epidermolysis bullosa (EB), showing various regions (Kulyabski and others) in Tajikistan. Inbred marriages were registered in 32.3% of patients. The simplex form of EB was registered mostly often, it was revealed in 61 (52.1%) patients. Clinical manifestations of the congenital bullosis require of the comprehensive and complex examinations for presence of extra dermal comlications of genodermatosis, lesions of the maxillofacial system and oncological pathology (carcinoma).

*Key words***:** epidermolysis bullosa, diagnosis, clinical pictures, treatment, rehabilitation.

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВРОЖДЕННОГО БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА В ТАДЖИКИСТАНЕ

М.Ф. Хомидов, Д.Х. Абдиева, А.Б. Рахматов

Представлены клинические материалы 117 больных врожденным буллезным эпидермолизом (ВБЭ), представляющих различные регионы (Кулябский, Бохтарский и др.) Таджикистана. Близкородственные браки установлены у 32,3% пациентов. Наиболее часто регистрировалась простая форма ВБЭ, установленная у 61 (52,1%) больных. Клинические проявления ВБЭ требуют всестороннего и комплексного обследования пациентов на наличие внекожных осложнений генодерматоза: поражения зубо-челюстной системы, пищеварительного тракта и онкологической патологии.

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз, диагностика, клиника, лечение, реабилитация.

Буллезный эпидермолиз (БЭ) относится к группе наследственных заболеваний кожи и отличается полиморфизмом клинических проявлений, основным из которых является пузырь, возникающий на местах малейшей травматизации кожных покровов и слизистых [1, 2]. Наряду с наследственным буллезным эпидермолизом, встречается так называемый приобретенный буллезный эпидермолиз, который рассматривается как аутоиммунное заболевание, которое обусловлено выработкой аутоантител к коллагену VII типа [3]. Согласно литературным данным, в разных странах указываются различные частоты встречаемости тех или иных форм врожденного буллезного эпидермолиза. Так, в Национальном регистре США насчитывается более 3280 больных буллезным эпидермолизом, причем у 10% пациентов не удалось установить клиническую форму генодерматоза. Общая распространенность врожденного буллезного эпидермолиза с реди американцев составила 8,22 на 1 млн. человек. Распространенность простого, пограничного, доминантного дистрофического и рецессивного дистрофического ВБЭ составляют соответственно: 10,76-2,04-2,86-2,04 на 1 млн. человек. Необходимо отметить, что в небольших странах,

где в силу культурно-экономических причин шире распространены близкородственные браки, могут чаще регистрироваться тяжелые аутосомно-рецессивные формы ВБЭ [3].

Буллезный эпидермолиз подразделяется на 4 основных формы в зависимости от уровня образования пузырей: простая, пограничная, дистрофическая и синдром Киндлера, которые могут приводить к значительному снижению качества жизни самих пациентов [4]. При простом ВБЭ расслоение эпидермиса происходит из-за цитолиза кератиноцитов, при пограничной – полость образуется на границе эпидермиса и дермы за счет расщепления светлой пластины (lamina lucida) базальной мембраны, при дистрофической – полость образуется под твердой пластиной (lamina densa) базальной мембраны. Указанные нарушения происходят из-за мутаций в более чем десяти генах, кодирующих структурные белки, которые формируют прочные связи между эпителием и базальной мембраной. Характер мутаций, их локализация могут определять клиническую тяжесть и точность эпидемиологических данных по ВБЭ, а также разрабатывать алгоритм необходимых исследований для подтверждения той или иной формы генодерматоза [1, 5].

Цель исследования. Изучение распространенности, клинических форм ВБЭ и наметить объем лечебной помощи больным данным генодерматозом в Таджикистане.



Под нашим наблюдением находилось 117 больных (мужчин – 55, женщин – 62) с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза: простая – у 61 (52,1%); пограничная – у 12 (10,3%); дистрофическая – у 43 (36,8%); синдром Киндлера – у 1 (0,8%) пациента. Ниже в таблице 1, представлено возрастное распределение больных врожденным буллезным эпидермолизом.

Таблица 1

Распределение больных врожденным буллезным эпидермолизом в зависимости от возраста

Возрастная группа	Количество больных	%
До 1 года	17	14,5
от 1 до 3 лет	21	17,9
от 3 до 6 лет	14	11,9
от 6 до 12 лет	16	13,7
от 12 до 18 лет	16	13,7
старше 18 лет	33	28,3
Всего:	**117**	**100,0**

Территория Таджикистана в основном (96%) представлена гористой местностью, причем большинство входит в высокогорье, что откладывает отпечаток на любой патологический процесс (сахарный диабет, псориаз и др.). Необходимо учитывать и этнические особенности проживающей людей в определенных регионах Таджикистана, особенно это касается населения ГБАО (Горно-Бадахшанская Автономная Область).



Рис. 1. Географическая карта Таджикистана

Совместно с врачами Фонда «Дети-бабочки» (Россия) были осуществлены выезда во все регионы Таджикистана, где совместно с дерматологами конкретного района была проведена профилактическая работа по выявлению больных с ВБЭ *(см. вклейку фото 1, 2)*.

Проведенная работа позволила установить численность больных ВБЭ в различных регионах Таджикистана и эти данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных БЭ на территории республики Таджикистан

Регионы	Количество больных	%
Кулябский	10	8,5
Бохтарский	32	27,4
Согдийский	34	29,1
РРП	18	15,4
ГБАО	10	8,5
Душанбе	13	11,1
Всего:	117	100,0

Следует указать, что наибольшая частота ВБЭ (29,1%) отмечена в Согдийском регионе Таджикистана, находящаяся на севере республики, в то время как в южном Кулябском регионе – лишь 8,5%, т.е. частота ВБЭ примерно в 4 раза меньше, что может быть обусловлено качеством проведения обследования населения и сокрытием имеющихся случаев генодерматоза, обусловленных этническими особенностями населения данного региона. Районы республиканского подчинения (РРП) дают частоту ВБЭ равную 15,4%. Горно-Бадахшанская автономная область (ГБАО), представляющая Памир представлена малочисленными районами, где часто встречаются семьи-изолянты со своим национальным укладом и языком, среди которых частота ВБЭ составляла 8,5%. Предварительные данные по распространенности ВБЭ в различных регионах республики указывают на необходимость дальнейшей работы в данном направлении и выявлении определенных закономерностей в развитии данного генодерматоза.

Было установлено, что при простом ВБЭ, помимо пузырных элементов на местах травматизации кожи, могут встречаться милиумы, ониходистрофии, алопеции, ладонно-подошвенная кератодермия и пигментация кожи. У всех 12 больных с пограничной формой ВБЭ были выявлены участки кожи с разрастанием грануляционной ткани в виде влажных бляшек красного цвета, склонных к кровоточивости. Как правило, описанные очаги поражения локализовались вокруг естественных отверстий, в области крупных складок кожи и зоны проксимальных валиков

пальцев кистей и стоп. Среди больных с дистрофической формой ВБЭ обращало внимание повышение частоты развития псевдосиндактилий (у 16 из 43 пациентов, что составляло 37,2%) по сравнению с литературными данными []. По всей вероятности, данное осложнение ВБЭ связано с нарушениями обработки и перевязки пальцев кистей и стоп, а также отсутствием специальных перевязочных материалов. Всем больным с указанным осложнением ВБЭ было проведено рентгенологическое обследование, которое установило у 10 из 16 больных наличие остеопороза, акроостеолиза и резорбции головок пястных и плюсневых костей.

При дистрофической форме ВБЭ необходимо устанавливать тип наследования, так как наиболее тяжело с развитием внекожных осложнений генодерматоза протекает ВБЭ, передающийся по аутосомно-рецессивному типу (25 больных – по аутосомно-рецессивному, 18 больных – по аутосомно-доминантному типу передачи заболевания).

Выявленные формы ВБЭ позволили разработать алгоритм применения наружных и перевязочных материалов, определить частоту внекожных осложнений (наличие псевдосиндактилий, сращение пищевода, прямой кишки и др.) и обследование подозрительных участков кожи для исключения плоскоклеточного рака кожи (длительно незаживающие эрозии и язвы, местами покрытые массивными корками, как это представлено *(см. вклейку фото 3).*

Очаги поражения у больного с дистрофической формой ВБЭ, располагающиеся на нижних конечностях

Проведенные исследования показывают весь клинический полиморфизм, свойственный для ВБЭ, значимость ранней диагностики и применения соответствующих наружных и перевязочных материалов, поступающих в республики через Благотворительный Фонд «Дети-бабочки» (Россия), что позволяет значительно улучшить клиническое состояние больных с различными формами ВБЭ и осуществлять определенную профилактику внекожных осложнений указанного генодерматоза.



Ответственные врачи по буллезному эпидермолизу Таджикистана

ЛИТЕРАТУРА

1. Буллезный эпидермолиз. / Под ред. Дж.-Д.Файна и Х. Хинтнера. – М.: «Практика». 2014. 358 с.
2. Fine J.D., Johnson L.B., Suchidran C.M. The National epidermolysis bullosa Registry. J Invest Dermatol. 1994. Vol. 102. P. 545–565.
3. Fine J.D., Eady R.A.J., Bauer J.A. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the Third International Consensus Meeting on diagnosis and classification of EB. J Amer Acad Dermatol. 2008. Vol. 58. P. 931–950.
4. Horn H.M., Tidman M.J. Quality of life in epidermolysis bullosa. Clin Exp Dermatol. 2002. Vol. 27. P. 707–719.
5. McGrath J.A., O´Grady A., Mayou B.J., Eady RAJ. Mitten deformity of the hands in severe generalized dystrophic epidermolysis bullosa: an histological, immunocytochemical and ultrastructural study. J Cut Pathol. 1992. Vol. 19. P. 385–389.

УДК: 616.5-003.829-072/073

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕИНВАЗИВНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА МЕЛАЗМЫ

У.Ю. САБИРОВ, Н. ХОДЖАЕВА

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

МЕЛАЗМАНИНГ МОРФОЛОГИК ТУРИНИ АНИҚЛАШ УЧУН НОИНВАЗИВ УСУЛИНИНГ ДИАГНОСТИК САМАРАДОЛИГИНИ БАҲОЛАШ

У.Ю. Сабиров, Н. Ходжаева

Ҳозирги вақтда дерматокосметологиянинг долзарб муаммоларидан бири – бу меланин ҳосил бўлишининг дисфункцияси натижасида пигментация ва тери рангининг бузилиши билан кечадиган тери касалликлари. Хориж адабиётларининг кўрсаткичларига кўра – мелазма, хусусан, хлоазма – тери дисхромияси бўлган беморларнинг барча мурожаатлари орасида кенг тарқалган касалликлар қаторига киради ва бу 41 % гача мурожаатларни ташкил килади.

Калит сўзлар: мелазма, лазер терапияси, мелазманинг эпидермал, дермал ва аралаш морфологик тури.

SUMMARY

DIAGNOSTIC EFFICIENCY OF A NON-INVASIVE METHOD FOR DETERMINING THE MORPHOLOGICAL TYPE OF MELASMA

U.Yu. Sabirov, N. Khodjaeva

Currently, one of the urgent problems of dermatocosmetology is skin diseases, accompanied by a violation of pigmentation and skin coloration, resulting from a dysfunction in the formation of melanin. Melasma and, in particular, chloasma are one of the most common diseases among all patients with skin dyschromia up to 41 %, according to foreign literature. The most susceptible to this disease are women of reproductive age, as well as pregnant women, mainly in the 3rd trimester.

Keywords: melasma, laser therapy, epidermal, dermal and mixed morphological type of melasma.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕИНВАЗИВНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА МЕЛАЗМЫ

У.Ю. Сабиров, Н. Ходжаева

В настоящее время одной из актуальных проблем дерматокосметологии являются заболевания кожи, сопровождающиеся нарушением пигментации и окраски кожи, возникшими вследствие дисфункции образования меланина. Мелазма и в частности хлоазма являются одним из распространённых заболеваний среди всех обращений пациентов с дисхромиями кожи до 41 % по данным зарубежной литературы.

Ключевые слова: мелазма, лазерная терапия, эпидермальный, дермальный и смешанный морфологический тип мелазмы.

В настоящее время одной из актуальных проблем дерматокосметологии являются заболевания кожи, сопровождающиеся нарушением пигментации и окраски кожи, возникшими вследствие дисфункции образования меланина. Мелазма и в частности хлоазма являются одним из распространённых заболеваний среди всех обращений пациентов с дисхромиями кожи до 41 % по данным зарубежной литературы [6]. Наиболее подвержены данному заболеванию женщины репродуктивного возраста а также беременные преимущественно в 3 триместре. Так как наиболее значимым провоцирующим фактором является ультрафиолетовое излучение, в мировой литературе отмечены наиболее подверженные популяционные группы такие как: восточно-азиатские, средне-азиатские, латино-американские и испанские а также средиземноморско-африканские группы [5, 6, 7]. Эти данные также указывают на территориальную распространенность мелазмы. В связи с тем что население Узбекистана проживает в условиях повышенной инсоляции и воздействия ультрафиолетового излучения, и развитие данного заболевания отражается на качестве жизни пациентов и сопровождается психологическими переживаниями что делает данную проблему наиболее актуальной и ее решение в виду малой изученности представ-

ляет большой научный, практический интерес. В дифференциальной диагностике используется цифровой дерматоскоп, но особое значение имеет осмотр с применением фильтра (лампы) Вуда – диагностический прибор, излучающий ультрафиолетовые лучи в длинноволновом спектре [4]. На основании получаемого результата различают три гистологических типа мелазмы, позволяющих определиться с прогнозом и тактикой лечения. Это эпидермальный, дермальный и смешанный тип [3]. Актуальность определения морфологического типа меланиновой дисхромии обусловлена тем, что от глубины залегания пигмента зависит выбор тактики лечения [1]. Самым тяжело поддающимся лечению считается дермальный и смешанный тип, когда пигмент откладывается в глубоких слоях кожи. Особое значение приобретает целостность базальной мембраны эпидермиса, что обусловливает развитие смешанного типа мелазмы. В патогенезе мелазмы также имеет значение апоптоз кератиноцитов, непосредственно участвующих в транспорте меланина в составе меланосом; нарушений активности тирозиназы и доступности цистеина как компонентов, лимитирующих синтез меланина из тирозина; нарушений pH меланосом и функции ионных транспортеров на мембране меланосом, обусловливающих модуляцию активности тирозиназы (в темной коже pH меланосом близок к нейтральному, активность тирозиназы высокая, в светлой коже pH меланосом кислый, активность тирозиназы низкая); нарушений созревания меланосом при воспалении и утраты защитной функции меланосом (окутывают ядро кератиноцитов и защищают их ДНК от деструкции при образования пиримидиновых димеров, индуцированной УФО) [2]. Доказана связь воспаления и меланогенеза через меланофаги – (меланин-содержащие макрофаги), которые поглощают меланан, расположенный внеклеточно. Все вышеперечисленные факторы обусловливают развитие различных морфологических типов мелазмы, от правильной дифференциации которых зависит успех лечения.

Материал и методы. Нами на базе «РСНПМЦДиВК» в период с 2018–2022 гг. обследовано 162 женщины с мелазмой в возрасте 35,5±0,7 лет. Определение типа мелазмы проводилось при помощи осмотра кожи лица под лучами Вуда с рабочей длиной волны 365 нм. Верификация проведена биопсией у 69 пациенток. Диагностическая эффективнсть лампы Вуда относительно эталонного метода – биопсии, проведена с помощью метода построения характеристических кривых (ROC-анализ).

Результаты и их обсуждение. При оценке типа мелазмы под лучами лампы Вуда обнаружено,что в большинстве случаев – у 68 (41,9 %) женщин встречался смешанный тип мелазмы (табл. 1).

Таблица 1

Морфологический тип мелазмы при исследовании лампой Вуда

Тип	Исследование лампой Вуда, *n*=162	%
Эпидермальный	53	32,7
Дермальный	41	25,4
Смешанный	68	41,9

Наглядно в лучах лампы Вуда при эпидермальном типе очаги поражения под люминесцентным светом становятся ярче и приобретают выраженную контрастность *(см. вклейку фото 4)*.

При дермальном типе в лучах лампы Вуда наблюдалось отсутствие яркого контрастирования пигментных очагов на фоне здоровых участков кожи, а при смешанном типе картина была гетерогенной: пятна на пораженных участках, расположенных дермально, не визуализируются, в тоже время, очаги, находящиеся эпидермально, четко видны, контрастируются *(см. вклейку фото 5)*.

Верификация поражения проведена биопсией, которую выполнили 69 пациентам.

Эпидермальный тип характеризовался отложением пигмента в базальном и шиповатом слое эпидермиса, клетки располагались хаотично, эпителий кожи отличался снижением структурности, сосочки дермы были сглажены, волокна в дерме отличались рыхлостью *(см. вклейку фото 6)*.

При дермальном типе мелазмы морфологически было выявлено отложение меланина в сосочковом слое дермы, при смешанном типе – пигмент визуализировался как в базальном слое эпидермиса, так и в сосочковом слое дермы, причем с различной степенью плотности и количества *(см. вклейку фото 7)*.

По результатам биопсии подтверждение дермального типа было в 100 % случаев, тогда как при эпидермальном и смешанном типе мелазмы были ложно-положительные и ложно-отрицательные результаты при оценке под лампой Вуда (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная оценка морфологического типа мелазмы

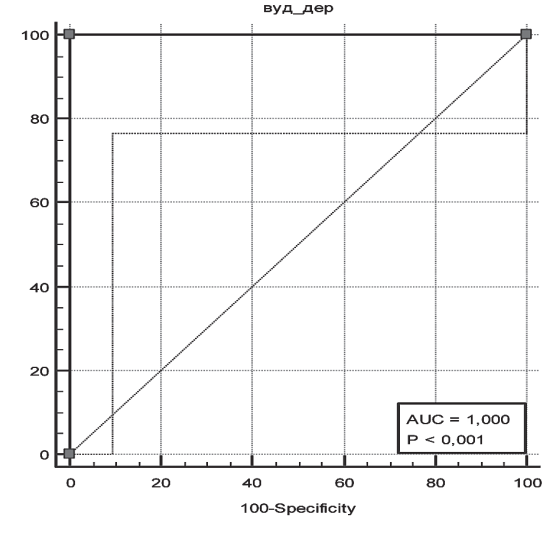
Результат	Лампа Вуда, эпидер. тип	Биопсия, эпидер тип	Лампа Вуда, дерм. тип	Биопсия, дерм. тип	Лампа Вуда, смеш. тип	Биопсия, смеш. тип	Лампа Вуда	Биопсия
Истинно-положительный (а), *n*	13,0	15,0	19,0	19,0	35,0	35,0	67,0	69,0
Ложно-отрицательный (с), *n*	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0
Ложно-положительный (в), *n*	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0	2,0	0,0
Истинно-отрицательный (д), *n*	54,0	54,0	50,0	50,0	32,0	34,0	136,0	138,0
ДЭ, %	97,1	100,0	100,0	100,0	97,1	100,0	98,1	100,0
Ч, %	86,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	97,1	100,0
С, %	100,0	100,0	100,0	100,0	94,1	100,0	98,6	100,0
ПЦПР	100,0	100,0	100,0	100,0	94,6	100,0	97,1	100,0
ПЦОР	96,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	98,6	100,0

Как видно из этих данных, лампа Вуда обладает 100 % диагностической эффективностью при выявлении дермального типа мелазмы, а при обнаружении эпидермального и смешанного типа ее ДЭ составляет 97,1 %. В целом, чувствительность метода с применением лампы Вуда для определения типа мелазмы составила 97,1 %, специфичность – 98,6 %, диагностическая эффективность – 98,6 %, что позволяет использовать его для выявления глубины отложения пигмента, дифференциации типа мелазмы, что критично для выбора лечебной тактики. Прогностическая ценность положительного результата составляет 97,1 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 98,6 % при использовании лампы Вуда.

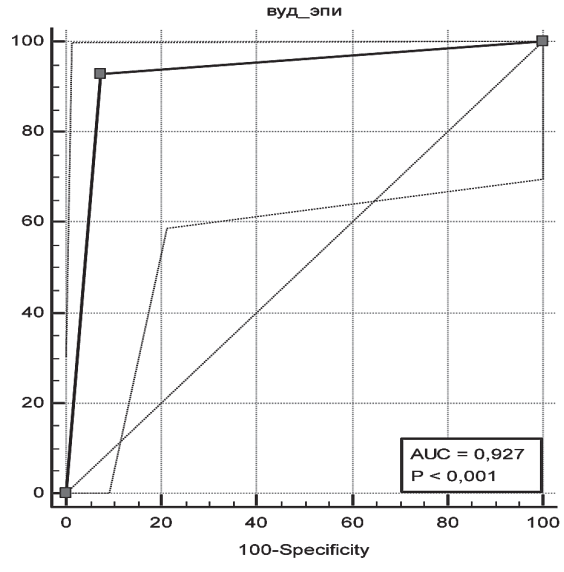
По данным ROC-анализа, площадь под характеристической кривой (AUC) была близка к 1, что указывает на высокую валидность метода с применением лампы Вуда для определения типа мелазмы (табл. 3).

Таблица 3

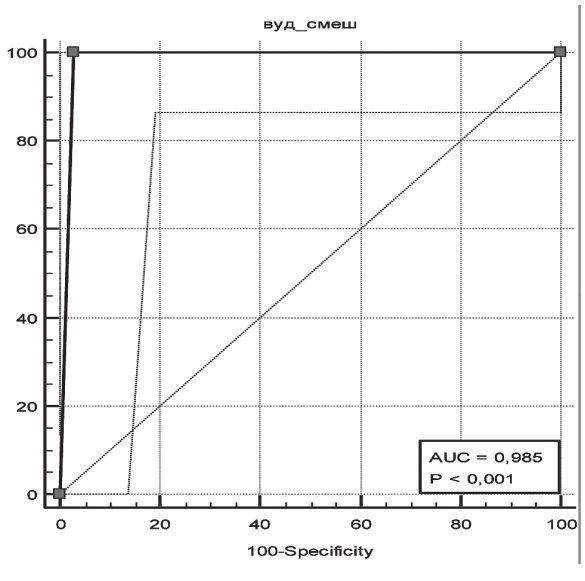
Результаты ROC-анализа для валидности теста «лампа Вуда»



Area under the ROC curve (AUC)	**1**	**Youden index J**	**1**
95 % Confidence interval [b]	**0,948 to 1,000**	**Sensitivity**	**100**
Significance level P (Area=0,5)	**<0,0001**	**Specificity**	**100**



Area under the ROC curve (AUC)	**0,927**	**Youden index J**	**0,8531**
95 % Confidence interval [b]	**0,836 to 0,976**	**Sensitivity**	**92,86**
Significance level P (Area=0,5)	**<0,0001**	**Specificity**	**92,45**



Area under the ROC curve (AUC)	**0,985**	**Youden index J**	**0,9706**
Standard Error [a]	**0,0147**	**Associated criterion**	**>0**
95 % Confidence interval [b]	**0,922 to 1,000**	**Sensitivity**	**100**
Significance level P (Area=0.5)	**<0,0001**	**Specificity**	**97,06**

Таким образом, лампа Вуда может быть использована для определения морфологического типа мелазмы.

Отметим, что эпидермальный, при котором очаги поражения под люминесцентным светом становятся ярче и приобретают выраженную контрастность. Это связано с более высоким содержанием пигмента в слоях эпидермиса. В плане лечения этот тип наиболее благоприятный. Дермальная мелазма, характеризующаяся отсутствием контрастирования пигментных очагов на фоне здоровых участков кожи. Это свидетельствует о захвате пигмента макрофагами (специализированные кровяные клетки) и миграции их глубоко в дерму. Прогноз лечения в этом случае неблагоприятный. Смешанный – одни пораженные участки пятна не контрастируются, другие, наоборот, приобретают яркость и контраст, что говорит о том, что избыточный пигмент расположен как эпидермально, так и глубоко в дерме. Адекватная терапия может способствовать частичному регрессу патологии.

Выводы

1. Простой в исполнении и экономичный метод определения морфологического типа мелазмы с помощью лампа Вуда обладает 100 % диагностической эффективностью при выявлении дермального типа мелазмы, а при обнаружении эпидермального и смешанного типа ее ДЭ составляет 97,1 %.

2. В целом, чувствительность метода с применением лампы Вуда для определения типа

мелазмы составила 97,1 %, специфичность – 98,6 %, диагностическая эффективность – 98,6 %, что позволяет использовать его для выявления глубины отложения пигмента, дифференциации типа мелазмы, что принципиально для выбора лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гладько В.В., Шаруханова А.А., Масюкова С.А., Флакс Г.А., Ильина И.В Повышение эффективности терапии мелазмы // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. Т. 20. № 2. С. 85.
2. Потекаев Н., Круглова Л.С. Гиперпигментация: причины возникновения и методы коррекции // Клиническая дерматология и венерология. 2012. № 6. С. 65–70.
3. Райцева С. Гиперхромии: системный подход к диагностике // Kosmetik international. 2013. № 3. С. 6–12.
4. Шаруханова А.А.,Гладько В.В., Масюкова С.А., Флакс Г.А Отклонения в биофизических показателях кожи у больных мелазмой // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. Т. 20. № 2. С. 126.
5. Pavan W.J., Sturm R.A. The genetics of human skin and hair pigmentation // Annu Rev Genomics Hum Genet. 2019. Vol. 20(1). P. 41–72.https: //doi.org/10.1146 /annurev-genom-083118-015230.
6. Tamega A.D.A., Miot L.D.B., Bonfietti C., Gige T.C., Marques M.E.A., Miot H.A. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women: clinical patterns and epidemiology of melisma // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013; 27:151–156.doi:10.1111/j.1468–3083.2011.04430.x
7. Tay E.Y., Gan E.Y., Tan VWD, et al. Pilot study of an automated method to determine melasma area and severity index // Br J Dermatol. 2015;172:1535–1540. doi: 10.1111 /bjd.13699.

УДК: 616.972-616-079

ЗАХМ: СИФИЛИТИК АЛОПЕЦИЯ ЯГОНА КЛИНИК БЕЛГИ

Ф.Ш. ХАМИДОВ[1], Б.М. САРИМСАКОВ[2]

Андижон давлат тиббиёт институти[1],
Андижон вилоят тери-таносил касалликлари диспансери[2]

РЕЗЮМЕ

СИФИЛИС: СИФИЛИТИЧЕСКАЯ АЛОПЕЦИЯ КАК ЕДИНСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СИМПТОМ

Ф.Ш. Хамидов, Б.М. Саримсаков

Авторы высказали свое мнение о сифлитической алопеции, одном из признаков сифилиса. Приведен случай сифилиса, при котором сифилитическая алопеция являлся единственным симптомом поражения.

Ключевые слова: Сифилис, сифилитическая алопеция, алопеция, лечение.

SUMMARY

SYPHILIS: SYPHILYTIC ALOPECIA AS THE ONLY CLINICAL SYMPTOM

F.Sh. Khamidov, B.M. Sarimsakov

The authors expressed their opinion about syphlitic alopecia, one of the signs of syphilis. A case of syphilis is presented, in which syphilitic alopecia was the only symptom of the lesion.

Keywords: Syphilis, syphilitic alopecia, alopecia, treatment.

ХУЛОСА

ЗАХМ: СИФИЛИТИК АЛОПЕЦИЯ ЯГОНА КЛИНИК БЕЛГИ

Ф.Ш. Хамидов, Б.М. Саримсаков

Муаллифлар томонидан захмни клиник белгиларидан бири бўлган сифилитик алопеция ҳақида фикрлари билдирилган. Сифилитик алопеция ягона клиник белги сифатида кузатилган захм ҳолати келтирилган.

Калит сўзлар: Захм, сифилитик алопеция, алопеция, даволаш.

Ўчоғли алопеция ривожланиши билан кечадиган соч касалликлари ўртасидаги мурожаатларнинг энг кўп ҳолати уяли алопецияга (alopecia areata) тўғри келади. Alopecia areata – аутоиммун жараёнлар асосида ётадиган соч тўкилиши бўлиб, соч фолликулалари атрофида яллиғланишли инфильтратни ҳосил бўлиши билан характерланади, бу инфильтрат CD8+ – ва CD4+ – лимфоцитлар, макрофаглар ва Лангерганс ҳужайраларидан ташкил топган бўлади [15].

Жалб қилинган жароҳат майдонига кўра, уяли алопециянинг қуйидаги клиник шакллари тафовуд қилинади: локал (битта ёки бир неча думалоқ шаклдаги жароҳатланиш), офиазис (бошнинг сочли соҳасининг териси (скальп) қирғоқларидаги сочларнинг тўкилиши), субтотал (бошнинг сочли қисми терисидаги 40 % дан кўпида сочларни тўкилиши), тотал (бошнинг сочли соҳаси терисидаги (скальп) сочларнинг тўлиқ йўқлиги), универсал (қисман ёки тўлик ҳолда танадаги мўйлар билан бошнинг сочли соҳаси терисидаги (скальп) сочларнинг тўкилиши) [8].

Уяли соч тўкилиши (алопецияни) кам учрайдиган шакллари ҳам учраб туради: нуқтасимон (хаотик жойлашган майда, овал ёки юмалоқ ўчоғли соч тўкилиши) ва қирқилган шакллари (сочлар турли хил баландликда синган) [16].

Клиник белгиларининг ўхшашлиги туфайли уяли алопециянинг локал ва нуқтасимон (майда ўчоғли) шаклларини, биринчи навбатда, сифилитик алопеция билан дифференциал диагностика қилиш лозим. Захмнинг тиббий-ижтимоий аҳамияти нафақат инфекциянинг тарқалиши билан, балки бу касалликнинг нохуш оғир асоратли турлари (ички аъзолар ва асаб тизими каби жароҳатланишлар) билан якунланишига сабаб бўлади, бу уларни аниқлаш ва диагностикасининг мураккаблиги билан боғлиқ [4].

Охирги йилларда РФда умуман захм билан умумий касалланишни пасайиши фонида захмнинг кечки шакллари ҳолатлари қайд этилишининг ортиши аниқланмоқда [1].

Рус тадқиқотчиларининг маълумотига кўра, 2013 йилдан 2017 йилгача бўлган даврда захм билан касалланиш кўрсаткичлари 32,5 % га пасайган (ўз навбатида, 100 000 аҳолига 28,9 ва 19,5 ҳолатда), шу вақтнинг ўзида захмнинг кечки шакллари билан касалланиш 34,3 % ни ташкил қилган (ўз навбатида, 2013 ва 2017 йилларда 100 000 минг аҳолига 3,5 дан 4,7 гача ҳолатга) [2].

Адабиётларда келтирилган маълумотларда [18], сифилитик алопеция захмнинг иккиламчи давринг ўта кам учрайдиган белгиси ҳисобланиши ва захм билан оғриган беморларнинг 12,5% дан кўп бўлмаган ҳолатларда аниқлангани кўрсатиб ўтилган. Бундан ташқари, алопеция захмнинг иккиламчи давринг ягона клиник симптоми бўлиб келганлиги ҳақидаги бир неча ҳолатлар ёзиб ўтилган [13, 14].

Захм билан оғриган беморларда алопеция специфик яллиғланиш шаклланиши натижасида ўртача 3–6 ой ва ундан кўпроқ даврда ривожланади, бунда сочнинг ривожланиш цикли бузилади ва ночандиқли характердаги сочларнинг эрта тўкилиши юзага келади. Сифилитик алопециянинг майда ўчоғли (Alopecia syphilitica areolaris), диффуз (Alopecia syphilitica diffusa) ва аралаш (Alopecia syphilitica mixta) клиник шакллари ажратилиб кўрсатилади [9]. Шу шаклларини орасида энг кўп кузатиладигани бу майда ўчоғли алопециядир [5, 7].

Майда ўчоғли алопецияда тахминан 0,5–1,5 см диаметрдаги кўп сонли майда ўчоғли соч тўкилишлари бошнинг сочли қисмида хаотик тарқалган ҳолда, қўшилишга тенденция (мойиллик) бўлмайди. Бошнинг сочли қисмидаги терида сочларнинг ўсиши нотекис сийраклашиши натижасида «куя еган жун»ни эслатиб юборади. Яллиғланиш, кепакланиш, атрофиялар кузатилмайди. Баъзи ҳолатларда бундай ўзгаришлар соқол, мўйлов, қўлтиқ ости, қош (омнибус ёки трамвай симптоми), киприкларда (поғонасимон, пилапоясимон киприклар – Пинкус симптоми) кузатилиши мумкин.

Диффуз алопеция специфик белгиларсиз бир текис сийраклашиши билан характерланади. Иккала турнинг бирга келиши аралаш алопеция деб ҳисобланади [3].

Соч касалликлари диагностикасида трихоскопия усули кенг қўлланилади, бу алопеция турли шаклларининг дифференциал диагностикасида енгиллик беради. Аммо ҳозирги вақтда сифилитик алопециянинг кузатилиш частотаси катта бўлмаганлиги туфайли беморларда ўтказилган трихоскопиянинг ўзига хос маълумотлари етарли эмас. Адабиётларда сифилитик алопециянинг қуйидаги трихоскопик белгилари берилган: терминал сочларнинг тўкилиши натижасида катта даражада сочларнинг сийраклашиши, сочларнинг синиши, эгри-бугри (зиг-загсимон) сочлар, «сариқ нуқталар», «қора нуқталар» [3, 6]. Маълумки, уяли алопециянинг типик трихоскопик белгилари бўлиб қуйидагилар ҳисобланади: коник сочлар, «сўроқ белгиси туридаги» сочлар, «қора сочлар» (кадаверизсимон сочлар), синган сочлар, «сариқ сочлар» (гиперкератотик тўпланиш), веллус [19]. Аммо охирги йилларда бошқа белгилар ҳам ёзиб ўтилган: эгри-бугри (зигзагсимон) сочлар, «монилетрикс турдаги» сочлар, гуллоласимон (тюлбпаноподобный) сочлар ва б. [11, 17].

Клиник ҳодисанинг тавсифи

Сифилитик алопециянинг кенг тарқалган, аралаш шаклининг клиник кузатувини келтирамиз. Бемор аёл 22 ёшда, 2020 йил АВТТКД поликлиникаси шифокорига сочларининг прогрессив сийраклашишига шикоят билан мурожаат қилди.

Касалликнинг анамнези: сочларининг тўкилиши ўчоғларининг шаклланиши уч ҳафтадан бери кузатилган. Сочлари тўкилишининг бошланашини ҳеч нарса билан боғламайди.

Ҳаёт анамнези: турмушга чиқмаган, периодик жинсий алоқада бўлиб турган.

Касалликлари: ОРВИ. Дори воситаларга аллергик реакциялар, ОИВ, захм, Гепатит А, В, С, сил, малярия, қизамиқ ва бошқа ЖАОЮИ билан оғриганини рад этади. Анамнезидан маълум бўлдики, режали текширишларда бўлмаган.

Объектив текшириш: умумий ҳолати қониқарли, ақли-хуши жойида, ҳаракати фаол. Тана ва қўл-оёқларининг териси ва шиллиқ қаватларида специфик тошмалар кузатилмаяпти, шиллиқ қаватларининг ранги одатий, ўзгаришларсиз. Ташқи жинсий аъзолари, жинси ва ёшига кўра ривожланган, специфик тошмаларсиз. Менструация доимий, цикли бузилмаган, ҳар 25–28 кунда қайталаниб туради. Периферик лимфатик тугунлар пальпацияда катталашмаган, оғриқсиз.

Локал статус: ўчоқ кўрилганда алопеция чандиқсиз характерда, диаметри 0,5 см дан 2 см гача, асосан бошининг сочли қисмида кенг тарқалган, чакка ва энса соҳаларида жойлашган соҳаларида яққол намоён бўлган. Қошларнинг сийраклашиши бир текис симметрик.

Бемор трихоскоп ёрдамида текширилганда қуйидаги белгилар кузатилди: бошнинг сочли қисмида 1 мм дан 5 мм гача бўлган турли хил баландликда синган сочлар бўлиб, «бўш» фолликулалар («сариқ» нуқталар), коник сочларнинг йўқлиги, сочларнинг «сўроқ белгиси туридаги» кўриниши. Қошлар соҳасида тукларнинг ярмидан кўпининг йўқлиги, трихоскопияда асосан веллус аниқланиб, синган сочлар ва «сўроқ белгиси туридаги» сочлар аниқланмади.

Беморга комплекс текшириш буюрилди: қоннинг клиник таҳлили, қалқонсимон без фукциясини баҳолаш (ТТГ, АТПО, АТТГ), қоннинг биокимёвий таҳлили, микропреципитация реакциясида Treponema pallidum га антитаналарни аниқлаш, пассив гемагглютинация реакцияси (ПГАР, РПГА).

Қонни лаборатор серологик текшириш натиажалари: РМП 4+, ПГАР (РПГА) 4+ титри 1:2560 дан юқори. Қолган текшириш натижалари меъёрдан сезиларли даражада четга чиқмаган.

Анамнестик ва клиник маълумотларга асосланиб ҳамда лаборатор текширишларга таянган ҳолда А51.3. Тери ва шиллиқ қаватларини иккиламчи захми.

Беморга стандарт специфик даволаш ўтказилди: Бензилпенициллин 400 000 ТБ дан (биринчи инъекция 600 000 ТБ) ҳар 3 соатда суткасига 8 маҳалдан 20 кун давомида қўлланилди. Шунингдек, иммунотерапия, витаминотерапия ўтказилди.

Даволаниш фонида сочлар тўкилиши интенсивлигининг камайганлиги, янги сочларнинг ўсиши аниқланди. Ҳозирги вақтда бемор аёл клиник-серологик назорат остида.

Келтирилган юқоридаги маълумотларни ҳисобга олиб, клиник кўрикда сочларни веллус сақланган ҳолда, асосан терминал сочларнинг тўкилиши ҳисобига сийраклашганлиги ўзига эътиборни тортади. Трихоскопияда захм билан оғриган беморларда ёзилмаган уяли алопеция учун характерли коник сочларнинг мавжудлиги, сочлар «сўроқ белгиси туридаги» эканлиги ўзига хос клиник манзарани берган. Аммо «сўроқ белгиси туридаги» сочлар уяли алопеция учун патогномоник белгиси ҳисобланмайди ва касалликнинг прогрессив босқичида асосан кузатилади ёки умуман аниқланмайди *(қаранг: 8–10-фотосуратлар)*.

Касалликни дифференциация қилувчи, аниқ клиник ва трихоскопик мезонлар мавжуд бўлмаган ҳолатларда диагнозни верификация қилиш мақсадида патоморфологик, иммуногистокимёвий текширишни ўтказиш мумкин [10, 12]. Аммо катта меҳнатни талаб қилиши, инвазивлиги, иқтисодий харажатлари бу текширишларнинг кенг қўлланишини чеклайди. Шундай кам учрайдиган ҳолатлардан бирини А.Н. Мареева ва ҳаммуаллифлар [2] томонидан келтириб ўтилган. Захмнинг кам учрайдиган бу клиник манзараси дерматовенерологлар амалиётида катта аҳамиятга эга эканлигини кўрсатиб ўтишган ва кузатувимиз ҳам буни тасдиқлайди.

Хулоса. Ўчоғли алопецияси муаммоси бўлган бемор нафақат дерматовенерологга, балки умумий амалиёт шифокорларига, эстетик тиббиёт муассасаларига, эндокринологга мурожаат қилиши мумкин. Бу сифилитик алопециянинг клиник ва трихоскопик белгиларини кўринишини, унинг уяли алопеция билан дифференциал ташхиси тавсифининг долзарблигини кўрсатади. Сифилиснинг аниқланиш тезлигини ошириш ва беморга зарур тиббий ёрдамни ўз вақтида кўрсатиш учун, қонни текширишнинг серологик усулларини қўллаган ҳолда, майда ўчоғли, диф-

фуз, аралаш алопециянинг клиник кўриниши бўлган беморларни текшириш долзарб бўлиб қолаверади. Бундай текширишларни амалга ошириш кераклигини нафақат дерматовенерологлар, балки бошқа мутахассислар ҳам, шулар қаторида умумий амалиёт шифокорлари ҳам билишлари керак.

АДАБИЁТЛАР

1. Кубанова А.А., Мелехина Л.Е., Кубанов А.А. Основные задачи развития дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации на период до 2024 года. Результаты деятельности медицинских организаций по оказанию дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации в 2017 году. Вестник дерматологии и венерологии. 2018. № 94(5). С. 9–25. [Kubanova A.A., Melexina L.E., Kubanov A.A. Key objectives of dermatovenerological assistance to the Russian Federation population for the period up to 2024. Results of the activities of medical organizations in providing dermatovenerological assistance to the Russian Federation population in 2017. Vestnik dermatologii i venerologii. 2018; 94(5). P. 9–25. (In Russ.)]
2. Мареева А.Н., Катунин Г.Л., Рубцов А.Б. Дифференциальная диагностика сифилитической и гнездной алопеции: клиническая картина, трихоскопические признаки. Вестник дерматологии и венерологии. 2019. № 95(3). С. 34–39. https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-34-39. Mareeva A. N., Katunin G. L., Rubtsov A. B. Differential diagnostics of syphilitic alopecia and alopecia areata: The clinical picture and trichoscopic signs. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019. Vol. 95(3). P. 34–39. https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-34-39.
3. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей. – М.: Геотар-Медиа, 2009. С. 564–654. [Skripkin Yu.K., Butov Yu.S. Clinical dermatovenerology. The guidance for physicians. Moscow: Geotar-Media, 2009. C. 564–654. (In Russ.)].
4. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. С. 679-720. [Federal clinical recommendations. Dermatovenerology 2015: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections. 5th ed., rev. and add. Moscow: Delovoy ekspress, 2016. P. 679–720. (In Russ.)]
5. Cuozzo D.W., Benson P. M., Sperling L.C., Skelton H.G. 3rd. Essential syphilitic alopecia revisited. J Am Acad Dermatol. 1995. Vol. 32(5 Pt 2). P. 840–843.
6. Doche I., Hordinsky M.K., Valente N.Y.S., Romiti R., Tosti A. Syphilitic Alopecia: Case Reports and Trichoscopic Findings. Skin Appendage Disord. 2017 Oct. Vol. 3(4). P. 222–224. Published online 2017 Jun 17. DOI: 10.1159/000477415
7. Friedli A., Chavaz P., Harms M. Alopecia syphilitica: report of two cases in Geneva. Dermatology. 2001. Vol. 202. P. 376–377.
8. Gilhar A., Paus R., Kalish R. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. J Clin Invest. 2007 Aug 1. Vol. 117(8). P. 2019–2027.
9. Hernandez-Bel P., Unamuno B., Sanchez-Carazo J.L., Febrer I., Alegre V. Syphilitic alopecia: a report of 5 cases and a review of the literature. Actas Dermosifiliogr. 2013. Vol. 104. P. 512–517.
10. Jordaan H.F., Louw M. The moth-eaten alopecia of secondary syphilis, a histopathological study of 12 patients. American Journal of Dermatopathology. 1995. Vol. 17. P. 158–162.
11. Lacarrubba F., Dall Oglio F., Nasca M.R. et al. Videodermoscopy enhances diagnostic capability in some forms of hair loss. Am J Clin Dermatol. 2004. Vol. 5. P. 205–208.
12. Nam-Cha S.H., Guhl G., Fernandez-Pena P., Fraga J. Alopecia syphilitica with detection of Treponema pallidum in the hair follicle. J Cutan Pathol. 2007. Vol. 34. P. 37–40.
13. Ornelas J., Agbai O.N, Kiuru M., Sivamani R.K. Alopecia as the Presenting Symptom of Syphilis. Dermatol Online J. 2015 Jul 15. Vol. 21(7). PII: 13030/qt7q58360j
14. Piraccini B.M., Broccoli A., Starace M. et al. Hair and scalp manifestations in secondary syphilis: epidemiology, clinical features and trichoscopy. Dermatology. 2015. Vol. 231. P. 171–176.
15. Pratt C.H., King L.E., Messenger A.G., Christiano A.M., Sundberg J.P. Alopecia areata. Nat Rev Dis Prim. 2017. Vol. 3. P. 17011.
16. Price V. Therapy of alopecia areata: on the cusp and in the future. J Invest Dermatol Symp Proc. 2003; 8:207–211.
17. Rudnicka L., Olszewska M., Rakowska A. Atlas of Trichoscopy. Dermoscopy in Hair and Scalp Disease. London: Springer-Verlag, 2012. P. 205–220.
18. Vafaie J., Weinberg J.M, Smith B. et al. Alopecia in association with sexually transmitted disease: a review. Cutis. 2005. Vol. 76. P. 3.
19. Ye Y., Zhang X., Zhao Y., Gong Y., Yang J., Li H. et al. The clinical and trichoscopic features of syphilitic alopecia. J Dermatol Case Rep. 2014 Sep 30. Vol. 8(3). P. 78–80. DOI: 10.3315/jdcr.2014.1176. eCollection 2014 Sep 30.

УДК:616.5-003.829-085

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНИНОВЫХ ДИСХРОМИЙ КОЖИ

Н.Б. ХОДЖАЕВА

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

МЕЛАНИНЛИ ТЕРИ ДИСХРОМИЯСИНИ ДАВОЛАШ НАТИЖАЛАРИНИНГ ҚИЁСИЙ ТАҲЛИЛИ

Н.Б. Ходжаева

Тадқиқот мақсади: мелазмани комплекс даволашда ёруғлик ва лазер терапияси турли усулларининг самарадорлигини қиёсий жиҳатдан баҳолаш. 35,5±0,7 ёшли мелазма билан касалланган 162 нафар аёл текширилди. Барча аёллар Ўзбекистон аҳолиси бўлиб, 2018–2022 йилларда «РИДВваКИАТМ» давлат муассасасида амбулатор кўрикдан ўтказилди ва даволанди. Натижалар мелазманинг барча морфологик турлари учун турли тўлқин узунликлари Pico-Way қурилмасида пикосонияли лазер нурланишининг юқори самарадорлигини кўрсатди, хусусан: эпидермал учун л532 нм, тери учун λ 064, ўзгарувчан нурланиш учун 5 λ 32/1064, аралаш турдаги мелазма учун мукаммал даволаш натижалари 78,7 % ни ташкил етди. Эпидермал турдаги мелазмада IPL нурланишининг самарадорлиги (λ 400–1400) ва қониқарсиз натижалар 42,3 % бўлган мелазманинг дермал ва аралаш турларида паст самарадорлиги исботланган. Аниқланишича, Alma Harmony XL Pro/ насадка Q-switch 1064нм усулда нурланишни қўллашда қониқарсиз натижалар 68,6 % ҳолларда юзага келган, бу эса ушбу компонентлардан мелазма комплекс терапиясининг бир қисми сифатида фойдаланишни чеклайди.

Калит сўзлар: мелазма, лазер терапияси, мелазманинг эпидермал, дермал ва аралаш морфологик тури.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF TREATMENT OF MELANIN SKIN DYCHROMIAS

N.B. Khojaeva

The purpose of the study: to evaluate in a comparative aspect the effectiveness of various modes of light and laser therapy in the complex treatment of melasma. 162 women with melasma aged 35.5±0.7 years were examined. All women were of the Uzbek population, were examined and treated on an outpatient basis at the State Institution in the period from 2018 to 2022. The results showed high efficiency of picosecond laser irradiation on the Pico-Way installation with different wavelengths for all morphological types of melasma, namely: at λ532 nm for epidermal, λ1064 for dermal, alternating irradiation λ532/1064 for mixed type of melasma, when good and excellent the treatment results were 78.7 %. The effectiveness of IPL irradiation (λ 400–1400) in epidermal type of melasma and its low efficiency in dermal and mixed types of melasma, when unsatisfactory results were 42.3 %, have been proven. It was found that when using irradiation on the Alma Harmony XL Pro installation / Q-switch 1064 nm nozzle, unsatisfactory results occurred in 68.6 % of cases, which limits the use of these components as part of the complex therapy of melasma.

Keywords: melasma, laser therapy, epidermal, dermal and mixed morphological type of melasma.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНИНОВЫХ ДИСХРОМИЙ КОЖИ

Н.Б. Ходжаева

Цель исследования: оценить в сравнительном аспекте эффективность различных режимов свето- и лазеротерапии в комплексном лечении мелазмы. Обследовано 162 женщины с мелазмой в возрасте 35,5±0,7 лет. Все женщины были узбекской популяции, проходили обследование и лечение амбулаторно в ГУ «РСНПМЦДиВК» в период с 2018 по 2022 гг. Результаты показали высокую эффективность пикосекундного лазерного облучения на установке Pico-Way с различными длинами волн при всех морфологических типах мелазмы, а именно: при λ532 нм при эпидермальном, λ1064 – при дермальном, чередующимся облучением λ532/1064 при смешанном типе мелазмы, когда хорошие и отличные результаты лечения составили 78,7 %. Доказана эффективность облучения IPL (λ 400–1400) при эпидермальном типе мелазмы и низкая его эффективность при дермальном и смешанном типе мелазмы, когда неудовлетворительные результаты составили 42,3 %. Установлено, что при использовании облучения на установке Alma Harmony XL Pro/ насадка Q-switch 1064 нм неудовлетворительные результаты имели место в 68,6 % случаев, что ограничивает использование этих компонентов в составе комплексной терапии мелазмы.

Ключевые слова: мелазма, лазерная терапия, эпидермальный, дермальный и смешанный морфологический тип мелазмы.

Актуальность проблемы. В последнее время в структуре патологии кожи все больше внимания уделяется меланиновым дисхромиям [1]. Склонность к расстройствам пигментации выражена у лиц с III-Yтипом кожи по Фицпатрику и сильно варьирует: от самого низкого показателя в 10,2 % в Сингапуре до 61 % в Бразилии [4, 5]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, мелазма встречается с частотой 25–30 % среди женщин, преимущественно детородного возраста и 10 % среди мужчин, у 11,3-46 % женщин, употребляющих оральные контрацептивы (КОК), у 14,5–56 % беременных, и, несмотря на большие различия в распространённости мелазмы между различными этническими группами и фототипами кожи, преимущественное ее развитие отмечается у женщин репродуктивного возраста, проживающих в условиях хронического воздействия ультрафиолетового излучения [6, 7, 8, 9, 10]. Развитие мелазмы у женщин оказывает существенное влияние на качество их жизни, но и создает предпосылки для неоплазии, в том числе меланомы [4, 7].

Известным триггером развития мелазмы является ультрафиолетовой облучение (УФО), прием КОК, молекулярные механизмы влияния которых на меланогенез активно исследуются. Проведены многочисленные исследования в странах СНГ и за рубежом по различным аспектам меланиновых дисхромий кожи, появились обновленные рекомендации зарубежных авторов по проведению аппаратного лечения лазерами и широкополосным светом мелазмы [1, 2, 3]. Лазерное и световое лечение воздействие при мелазме, в том числе интенсивное импульсное излучение, нацелено на избыток пигмента в коже, но не влияет на основные звенья патогенеза заболевания. Транексамовая кислота **–** это синтетический аналог лизина, она снижает активность тирозиназы, обладает антифибринолитическими свойствами, механизм ее действия состоит в ингибировании активности плазмина в кератиноцитах, индуцированной УФ-излучением, что также сопровождается снижением концентрации свободного арахидоната и образуемых из него простагандинов, также ингибитором ангиогенеза, т.к. освобождает ECM-связанный VEGF [9,11]. На практике ранняя диагностика и выбор рационального лечения представляет серьёзную проблему в виду морфологических особенностей мелазмы. Работами Ураковой Д.С. (2017 г.) доказано, что в лечении мелазмы наибольшей эффективностью обладает комплексная терапия антиоксидантами, витаминами, лазеротерапия [3]. Изучение действия лазеров, отличающихся по мощности и частоте импульсов необходимо для определения их эффективности и приоритетного выбора при различных морфологических типах мелазмы и в зависимости от особенностей течения заболевания. В тоже время, рецидивы заболевания и неудовлетворительные результаты лечения, которые имеют место в 30–45 % случаев, требует дальнейших исследований.

Цель исследования: совершенствование диагностики и разработка методов лечения меланиновых дисхромий.

Материалы и методы. Обследовано 162 женщины с мелазмой в возрасте 35,5 ± 0,7 лет. Все женщины были узбекской популяции, проходили обследование и лечение амбулаторно в ГУ «РСНПМЦДиВК» в период с 2018 по 2022 гг. Определение типа мелазмы проводилось при помощи осмотра кожи лица под лучами Вуда с рабочей длиной волны 365 нм. На основании получаемого результата различали три морфологических типа мелазмы. Эпидермальный тип, при котором очаги поражения под люминесцентным светом становятся ярче и приобретают выраженную контрастность. Дермальный тип, который характеризуется отсутствием контрастирования пигментных очагов на фоне здоровых участков кожи. Смешанный тип, при котором одни пораженные участки пятна не контрастируются, другие, наоборот, приобретают яркость и контраст, что свидетельствует о том, что избыточный пигмент расположен как эпидермально, так и глубоко в дерме. Верификация поражения проведена биопсией, которую выполнили 69 пациентам. Оценку интенсивности пигментации и эритемы проводили с помощью мексаметрии, количество пигмента оценивали с помощью Antera-Led. Тяжесть поражения оценивали по шкалам MASI, MSS. При лечении мелазмы мы придерживались стандарта, утверждённого МЗ РУз: Приказ № 273 «Даволаш-профилактика муассасалари учун клиник баённомалар хамда касалликларни ташхислаш ва даволаш стандартларини тасдиклаш тугрисида» от 30.11.2021 г., приложение 6. Отличительной особенностью стандарта является возможность применения различных видов лазеро и свето-терапии, широкий выбор косметологических средств, а также проведение медикаментозной терапии («витамины, гепатопротекторы, антиоксиданты по показаниям». Как до опубликования этого документа (2018–2021 ноябрь), так и после медикаментозная терапия включала назначение Компливита в течение 1 месяца, а в качестве косметологических средств применяли транексамовую кислоту всем пациенткам. Разница в лечении состояла в выборе светолазеролечения. В первой группе мы применяли IPL-терапию (intensive pulse light) с длиной волны 590 нм ($n = 52$), во второй группе – Q-switch-лазер с длиной волны 1064 нм ($n = 35$), в 3 группе – пикосекундный лазер Pico-Way с 2 длинами волн 532 нм и 262 нм ($n = 75$). Выбор режимов свето-лазеротерапии осуществляли в зависимости от морфологического типа мелазмы. Для лазеро-терапии использовали лазерную платформу Picoway Candella в режиме 1064 нм и 532 нм, а

также неодимовый лазер Q-Switch: YAG-лазер (1064 нм) – легированный неодимом иттрий-алюминиевый гранатовый лазер (Nd:YAG, 1064 нм) на установке Harmony xl pro (q-switch насадка). IPL светотерапия проводилась на платформе BTL Exilite. Всем пациентам с мелазмой рекомендовали использовать солнцезащитный крем UVA / UVB широкого спектра с SPF30, предпочтительно с физическим блокирующим агентом, таким как оксид цинка или диоксид титана. Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ Medic-Calc. Данные представлены в виде среднего (M) и его 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Полученные результаты и их обсуждение. Предлагаемая нами стратегия лечебно-профилактических мероприятий при мелазме учитывала несколько важных аспектов: 1) устранение модифицируемых факторов риска и триггеров; 2) таргетное воздействие на скопления пигмента в различных слоях кожи после топической диагностики; 3) сдерживание механизмов реализации меланиновой дистрофии (синтез, накопление меланина, деградация кератиноцитов, отложение пигмента); 4) предотвращение прогрессирования заболевания. Использование лазеротерапии обосновано теорией селективного разрушения пигмента в хромофорах кожи в оптическом окне меланина (400–1200нм). Вопрос выбора лазеро- и светотерапии в существующем стандарте МЗ РУз оставлен открытым, что позволяет персонифицировать подход к лечению меланиновых дисхромий. Учитывая, что эффективность поглощения лазерного излучения в глубоких слоях кожи растет с увеличением длины волны, а чем меньше размеры мишени, тем короче должен быть импульс излучения, мы применили дифференцированный подход при назначении лазеротерапии в зависимости от морфологического типа мелазмы. Эффективность лечения эпидермального типа мелазмы в сравниваемых группах показала, что наиболее эффективным оказался пикосекундный лазер Pico-Way, т.к. у больных отмечалась положительная динамика по всем изучаемым параметрам (табл. 1).

Таблица 1

Показатели эффективности лечения эпидермального типа мелазмы

Показатель	Здоровый участок	Эпидермальный тип, до лечения	1 гр.	2 гр.	3 гр.
Индекс пигментации, УЕ	22,3±0,45	40,4±0,8	29,0±1,0*,**	36,0±0,3*,**	24,0± 0,8*
Индекс эритемы УЕ	28,9±0,52	50,2± 0,9	38,0±1,0*,**	60,0±0,8*,**	29,6 ±0,7*
ИП/ИЭ	0,78±0,01	0,81±0,01	0,76±0,04	0,61±0,04*,**	0,82±0,01
Antera-led	0–0,5	0,90± 0,02	0,65±0,04*,**	0,61±0,03*	0,52±0,03*
MSS	0	2,90 ±0,08	1,90±0,05*,**	2,10±0,09*,**	1,5±0,1*,**
MASI	0	49,62 ±2,78	26,21±3,72*,**	28,01±1,21*,**	19,01 ±0,62*,**

Примечание: *– различия статистически значимы относительно показателя до лечения при p<0,05; **– различия статистически значимы относительно показателя на здоровой коже.

Так, имело место достоверное снижение относительно уровня до лечения индекса пигментации в 1,7 раза (p<0,05), индекса эритемы – в 1,7 раза (p<0,05). Результат оценки индекса MASI показал его снижение в 2,6 раза (p<0,05), что указывает на снижение не только интенсивности пигментации, но общей площади поражения при эпидермальном типе мелазмы. В первой группе, получавшей IPL, ИП и ИЭ снизились в 1,4 (p<0,05), и 1,3 (p<0,05), раза; MASI и MSS снизились в 1,9 (p<0,05), и 1,5 (p<0,05), раза. Вторая группа, получавшая Q-switch, имела наихудшие результаты, т.к. ИЭ у этих пациенток не только достоверно не снизился относительно показателя до лечения, но и увеличился в 1,2 раза (p<0,05), составив 60,0±0,8 против 50,2±0,9 до лечения. Индекс пигментации у этих женщин снизился в 1,12 раза (p<0,05), что достоверно относительно показателя до лечения, однако достоверно хуже относительно аналогичного показателя в 1 и 3 группах.

Отдельного внимания заслуживает индекс ИП/ИЭ, показывающий вклад эритемы в развитие пигментации. При использовании IPL и Pico-Way в группе женщин с эпидермальным типом этот параметр статистически значимо не отличался от такового до лечения, показывая равномерный регресс под действием лечения как пигментации, так и сопутствующей ей эритемы, тогда как во 2 группе этот параметр был достоверно ниже по сравнению с аналогичным до лечения. Снижение соотношения ИП/ИЭ было обусловлено высоким значением ИЭ, доказывая усиление эритемы под действием Q-switch.

Сравнительная оценка ИП в 1–3 группах показала, что различия были статистически значимы между 1 гр. и 2 гр. (p<0,05), 2 гр. и 3 гр. (p<0,05), 1 гр. и 3 гр. при p<0,05, доказывая высокую эффективность Pico-Way в комплексном лечении эпидермального типа мелазмы у женщин. Также в 3 группе имело место значительное снижение площади пигментации, оцениваемое по MASI, этот показатель был достоверно ниже в 3 груп-

пе относительно 1 и 2 групп (p<0,05). Параметр Antera-Led составил 0,52 0,03, что характерно для здоровой кожи.

Таким образом, наибольшим эффектом при эпидермальном типе мелазмы обладает применение в комплексе терапии Pico-Way, IPL обеспечивает не полное снижение пигментации на фоне уменьшения площади поражения, а использование Q-switch дает незначительное снижение пигментации на фоне усиления эритемы, при незначительном снижении площади поражения.

Оценка эффективности лечения дермального типа мелазмы показала, что сохранялась тенденция к усилению эритемы под действием Q-switch лазера, интенсивность снижения пигментации была идентичной во всех 3 группах (p>0,05), а эффективность восстановления окраски кожи была обусловлена снижением эритемы в 1 и 3 группах (табл. 2).

Таблица 2

Показатели эффективности лечения дермального типа мелазмы

Показатель	Здоровый участок	Дермальный тип до лечения	1 гр.	2 гр.	3 гр.
Индекс пигментации, УЕ	22,3±0,45	38,2±0,8	28,0±1,2*,**	28,0±1,5*,**	28,0±1,2*,**
Индекс эритемы, УЕ	28,9± 0,52	45,8±0,9	35,0±0,8*,**	47,1±3,0**	36,0±0,9*,**
ИП/ИЭ	0,78±0,01	0,83±0,01	0,80±0,01	0,59±0,03*,**	0,77±0,02
Antera-led	0-0,5	0,89±0,02	0,70±0,03*,**	0,81±0,06*,**	0,63±0,03*,**
MSS	0	2,70±0,09	2,12±0,05*	2,42±0,05*,**	1,8±0,03*,**
MASI	0	51,8±2,7	33,0±1,2*	39,0±1,5*,**	24,2±1,2*,**

Примечание: *– различия статистически значимы относительно показателя до лечения при p<0,05; ** – различия статистически значимы относительно показателя на здоровой коже.

ИЭ был снижен относительно показателя до лечения в 1,31 и 1,27 раза в 1 и 3 группах соответственно (p<0,05), а во 2 группе – достоверно не отличался от такового до лечения и широко варьировал у пациентов (min – 29,1, max – 71,2). Соотношение ИП/ИЭ было наименьшим во 2 группе, составив 0,59, тогда как с 1 и 3 группах достоверно не отличалось от показателя в здоровой коже. Показатель Antera-Led в 3 группе был достоверно ниже (p<0,05), чем в 1 и 2 группах и соответствовал легкой степени пигментации кожи. Так, в 1 группе этот параметр снизился относительно исходного в 1,27 раза (p<0,05), во 2 группе – в 1,1 раза (p>0,05), в 3 группе – в 1,4 раза (p<0,05). Индекс MASI снизился в 1,56; 1,33 и 2,14 раза в 1,2 и 3 группах соответственно. Параметр MSS также имел тенденцию к снижению, что наиболее выражено было в 3 группе. Эти результаты показывают, что регресс площади пигментации и ее интенсивности лучше всего обеспечивается применением пикосекундного лазера, тогда как IPL имеет менее выраженный эффект, а Q-switch лишь частично эффективен.

Оценка эффективности лечения смешанного типа мелазмы показала его высокую резистентность к терапии. Так, индекс пигментации под действием лечения снижался одинаково, составив в среднем 31УЕ в 1 и 2 группах, достоверно не отличаясь между этими группами (p>0,05), в 3 группе ИП понижался в 1,41 раза, хотя не достигал показателя в здоровой коже. ИЭ относительно исходного показателя увеличивался во 2 группе, а в 1 и 3 группах снижался в 1,2 и 1,4 раза соответственно. При этом параметр Antera-Led в 3 группе приближался к показателю в здоровой коже, тогда как в 1 и 2 группах он соответствовал среднетяжелому поражению. Снижение показателя Antera-Led было в 1,32; 1,06; 1,6 раза относительно исходного в 1,2 и 3 группах соответственно, причем во 2 группе это снижение было статистически не значимым (p>0,05), что указывает на низкую эффективность Q-switch (табл. 3).

Таблица 3

Показатели эффективности лечения смешанного типа мелазмы

Показатель	Здоровый участок	Смешанный тип	1 гр.	2 гр.	3 гр.
Индекс пигментации до, УЕ	22,3±0,45	36,3±1,0	31,0±1,2*	31,0± 1,5*	26,0± 0,81*
Индекс эритемы до, УЕ	28,9±0,52	47,3±1,4	39,0± 0,8*	53,1±3,0	32,6±0,7*
ИП/ИЭ	0,78±0,01	0,77±0,01	0,79±0,02	0,58±0,03*	0,81±0,02
Antera-led	0–0,5	0,93±0,01	0,70±0,06*	0,87±0,04	0,58±0,03*
MSS	0	2,72±0,05	2,12±0,05*	2,45±0,03*	1,7±0,1*
MASI	0	53,2±2,2	33,0±1,2*	42,0±1,5*	23,0±1,6*

Примечание: *– различия статистически значимы относительно показателя до лечения при p<0,05; **– различия статистически значимы относительно показателя на здоровой коже

Отметим, что параметр Antera-Led при смешанном типе мелазмы был наибольшим, относительно лиц с дермальным и эпидермальным типов меланиновой дистрофии, а под действием пикосекундного лазера он достоверно понижался с наилучшими результатами. Индекс MASI после лечения имел положительную динамику во всех группах, также, как и MSS, однако полного исчезновения пигментации при смешанном типе мелазмы нам не удалось добиться ни в одном случае. Как видно из результатов, IPL и Pico-Way лазеры не вызывали усиления эритемы, тогда как Q-switch в большинстве способствовал усилению эритемы, что отразилось на коэффициенте ИП/ИЭ и общей интенсивности пигментации.

Сравнительная оценка результатов лечения проводилась согласно разработанных нами критериев. Критерии отличного результата – достижение показателя на здоровой коже по данным мексаметрии (ИП,ИЭ, ИП/ИЭ), снижение Antera-Led до уровня 0-0,5, снижение MASI на 80–100 % от исходного. Критерии хорошего результата – снижение параметров мексаметрии на 80–100 % относительно исходных, снижение Antera-Led до уровня 0,55–0,65, снижение MASI на 79–50 % от исходного. Критерии удовлетворительного результата – снижение параметров мексаметрии на 79–50 % относительно исходных, снижение Antera-Led до уровня 0,66–0,75, снижение MASI на 30–49 % от исходного. Критерии не удовлетворительного результата – снижение параметров мексаметрии менее 50 % относительно исходных, снижение Antera-Led до уровня 0,76 и более, снижение MASI менее 29 % от исходного, а также ухудшение параметров, отсутствие клинического улучшения.

Наши наблюдения показали, что в целом число отличных результатов составило 33 (20,4 %), хороших – 40 (24,7 %), удовлетворительных – 41 (25,3 %), неудовлетворительных – 48 (29,6 %).

При этом отличные результаты были у 1 пациента из 1 (5,6 %) группы и 32 (42,7 %) больных 3 группы, во 2 группе отличных результатов не было. Хорошие результаты были у 12 (23,1 %) больных 1 группы, 1 (2,9 %) пациента 2 группы, 27 (36 %) больных 3 группы. Удовлетворительные результаты были у 17 (32,7 %) женщин в 1 группе, у 10 (28,6 %) пациенток 2 группы и у 14 (18,7 %) женщин 3 группы. Неудовлетворительные результаты были преимущественно у пациентов 2 группы – 24 (68,6 %), в 1 и 3 группах они были у 22 (42,3 %) и 2 (2,7 %) пациенток с мелазмой. Как видно из этих данных, отличные и хорошие результаты отмечены преимущественно в 3 группе – у 59 (78,7 %); у лиц 2 группы преобладали неудовлетворительные результаты – 68,6 %, а хорошие результаты были лишь в 1 (2,9 %) наблюдении. В 1 группе неудовлетворительные результаты были в 42,3 %, удовлетворительные – 32,7 %, а хорошие и отличные составили ¼ – 25 % (рис. 1).

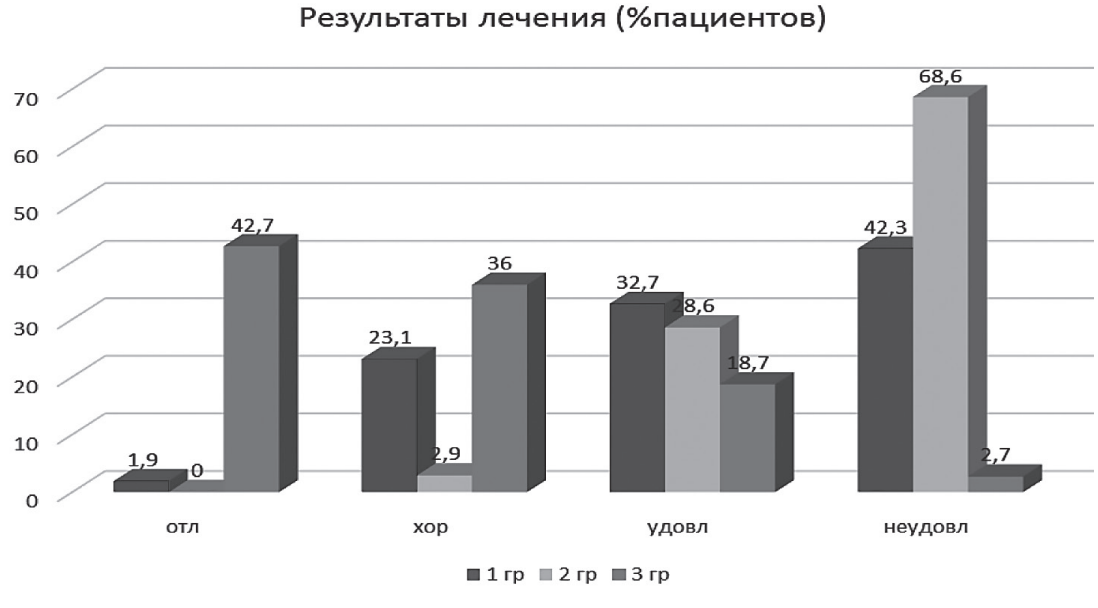


Рис. 1. Соотношение хороших и неудовлетворитльных результатов в сравниваемых группах

Эти данные позволяют сделать вывод о том, что пикосекундный лазер эффективен при всех морфологических типах мелазмы, с наилучшими результатами при эпидермальном типе. IPL не эффективен при смешанном типе мелазмы, дает удовлетворительные результаты при дермальном типе, и хорошие результаты – при эпидермальном типе мелазмы. Q-switch лазер наименее эффективен при мелазме, обусловливает усиление эритемы и дает хорошие результаты лишь в 12,5 % случаев при дермальном типе мелазмы, при эпидермальном типе в 100 % случаев

результат неудовлетворителен, при смешанном типе – неудовлетворительный результат составляет 55,6 %, при дермальном типе – в 62,5 % наблюдений. На основании вышеизложенного, мы не рекомендуем Q-switch лазеротерапию для комплексного лечения мелазмы у женщин. Именно плохими результатами было продиктовано наше решение прекратить лечение пациентов Q-switch лазером, это обусловило малое число наблюдений во 2 группе – 35 против 75 и 52 в 3 и 1 группах соответственно.

Выводы

1. Оценка эффективности различных режимов свето- лазеро терапии при мелазме с учетом ее морфологического типа и тяжести поражения показала наибольшую эффективность лазера Pico-Way при всех типах поражения: при λ532 нм при эпидермальном, λ1064 – при дермальном, чередующимся облучением λ532/1064 при смешанном типе мелазмы, когда хорошие и отличные результаты лечения составили 78,7 %.

2. IPL не эффективен при смешанном типе мелазмы, дает удовлетворительные результаты при дермальном типе, и хорошие результаты – при эпидермальном типе мелазмы.

3. Q-switch лазер наименее эффективен при мелазме, обусловливает усиление эритемы и дает хорошие результаты лишь в 12,5 % случаев при дермальном типе мелазмы, а при эпидермальном типе в 100 % случаев результат неудовлетворителен, при смешанном типе – неудовлетворительный результат наблюдается в 55,6 % случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шаруханова А.А. Флакс Г.А., Масюкова С.А., Ильина И.В. Землякова С.С Эффективность терапии мелазмы у женщин с учетом выраженности процессов неоангиогенеза // Научно-практический журнал Аспирант. 2017. № 8. С. 13–19.
2. Юнусова Е.И. , Л.А. Юсупова, Залялеева С.А. Меланиновые дисхромии кожи Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2012. № 6. С. 25–27.
3. Уракова Д.С., Калашникова Н.Г. Методы лазерной коррекции пигментной патологии // Аппаратная косметология осень-зима 2017/18 |.-С.66-72. www.cmjournal.ru
4. Ali R., Aman S., Nadeem M., Kazmi A.H. Quality of life in patients of melisma // J Pak Assoc Dermatol. 2016. Vol. 23. P. 143–148.
5. Anello Melina[1], Estefanía Fernández[1], María Silvana Daverio[1,2], Lidia Vidal-Rioja, Florencia Di Rocco TYR Gene in Llamas: Polymorphisms and Expression Study in Different Color Phenotypes // Front. Genet., 12 June 2019 Sec. Evolutionary and Population Genetics https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00568
6. Arora P., Sarkar R., Garg V.K., Arya L. Lasers for treatment of melasma and post-infammatory hyperpigmentation // J Cutan Aesthet Surg. 2012. Vol. 5(2). P. 93–103.
7. Balkrishnan R., Kelly A.P., McMichael A., Torok H. Improved quality of life with effective treatment of facial melasma: the pigment trial // Drugs Dermatol. 2004. Vol. 3(4). P. 377–381.
8. Berlin A.L., Paller A.S., Chan L.S. Incontinentia pigmenti: A review and update on the molecular basis of pathophysiology // J Am Acad Dermatol. 2002. Vol. 47(2 Pt 1). P. 169–187.
9. Del Rosario E., Florez-Pollack S., Zapata L.Jr. et al: Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. J Am Acad Dermatol. 2018. Vol. 78(2). P. 363–369, doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.053
10. Deng L, Xu S. Adaptation of human skin color in various populations // Hereditas. 2018. Vol. 155(1). 1.https://doi.org/10.1186/s41065-017-0036–2
11. Fozia Ahmed, Susanne Hetty, Milica Vranic, Giovanni Fanni, Joel Kullberg, Maria João Pereira, and Jan W Eriksson SR2 expression in subcutaneous adipose tissue is related to body fat distribution in women, and knockdown impairs preadipocyte differentiation // ADIPOCYTE. 2022. Vol. 11(1). P. 434–447, https: //doi.org/10.1080/21623945.2022.2102116.

УДК:616.594.171:612.017-053.2

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРИХОФИТИИ У ДЕТЕЙ

Н.ДЖ. ИКРАМОВА, Ш.З. МАВЛЯНОВА, Ю.А. АЛИМУХАМЕДОВА, М.Ф. ИБРАГИМОВА

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

БОЛАЛАРДА ТРИХОФИТИЯНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Н.Дж. Икрамова, Ш.З. Мавлянова, Ю.А. Алимухамедова, М.Ф. Ибрагимова

Мақолада Ўзбекистон Республикасининг Наманган, Андижон ва Самарқанд вилоятларидаги болаларда бўлган трихофитиянинг клиник ва иммунологик хусусиятлари ўрганилган. Ig E, Ig A, sIg A, Ig G ва Candida alb. кўрсаткичларининг болалардаги трихофитиянинг ривожланиш патогенезида ва клиник кечишидаги роли кўрсатилган. Олинган маълумотлар трихофитияни беморларда патогенетик комплекс даволаш усулини ишлаб чиқиш учун асос бўлиши мумкин.

Калит сўзлар: трихофития, клиникаси, диагностикаси, иммунология, иммуноглобулин Е, иммуноглобулин А, иммуноглобулин G, Candida alb.

SUMMARY

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF TRICHOPHYTIA IN CHILDREN

N.D. Ikramova, Sh.Z. Mavlyanova, Y.A. Alimukhamedova, M.F. Ibragimova

The article studied the clinicall and immunological features of trichophytosis in children in the Namangan, Andijan and Samarkand regions of the Republic of Uzbekistan. The role of indicators Ig E, Ig A, sIg A, Ig G and Candida alb. in the pathogenesis of development and in the clinical course of trichophytosis in children. The data obtained can be the basis for the development of a complex pathogenetic method for the treatment of patients with trichophytosis.

Keywords: trichophytosis, clinic, diagnostics, immunology, immunoglobulin E, immunoglobulin A, immunoglobulin G, Candida alb.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРИХОФИТИИ У ДЕТЕЙ

Н.Дж. Икрамова, Ш.З. Мавлянова, Ю.А. Алимухамедова, М.Ф. Ибрагимова

В статье изучены клинико-иммунологические особенности трихофитии у детей в Наманганской, Андижанской и Самаркандской областях Республики Узбекистан. Установлена роль показателей Ig E, Ig A, sIg A, Ig G и Candida alb. в патогенезе развития и в клиническом течении трихофитии у детей. Полученные данные могут быть основанием для разработки комплексного патогенетического метода лечения больных с трихофитией.

Ключевые слова: трихофития, клиника, диагностика, иммунология, иммуноглобулин Е, иммуноглобулин А, иммуноглобулин G, Candida.

Проблема грибковых заболеваний кожи продолжает оставаться одной из актуальнейших задач дерматовенерологии, несмотря на большое количество исследований проведенных по изучению эпидемиологии, клиники, терапии и профилактики. Это обусловлено не только большим распространением заболевания в окружающей человека природе, но и сохраняющимися трудностями в диагностике и лечении. В настоящее время в проблеме дерматомикозов много нерешенных вопросов, касающихся патогенетических аспектов, диагностики, лечения и профилактики [1, 2, 6].

Дерматофиты – одни из немногих облигатно патогенных грибов и практически единственных возбудителей контагиозных микозов, имеющие строго антропофильных представителей [4]. Все дерматофиты обладают кератинолитической активностью, т.е. способны разлагать кератин животных и/или человека [4, 12]. Активность кератиназ и вообще протеолитических ферментов считается основой патогенных свойств дерматофитов. Сами кератиназы способны разлагать не только кератин, но и другие животные белки, в том числе коллаген и эластин. Активность кератиназ неодинакова у разных дерматофитов. Способность разлагать разные типы кератина в целом соответствует локализации дерматофитной инфекции [9, 10, 11]. При инфекциях кожи дерматофиты редко проникают глубже зернистого слоя, где их встречают естественные и специфические факторы защиты.

Анализируя клиническую картину и течение дерматомикозов, многие авторы связывают осо-

бенности течения заболеваний не только с уровнем патогенности штаммов возбудителей, но и с состоянием иммунной системы больного, специфической и неспецифической реактивности организма [5, 7]. Как известно, длительно протекающая грибковая инфекция приводит к ослаблению защитных сил организма и вызывает своеобразное нарушение его иммунологической реактивности, что приводит в свою очередь к различным иммунным сдвигам. Исследование иммунологической реактивности организма при грибковых инфекциях кожи имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение, поскольку будет способствовать разработке и совершенствованию комплексных лечебно-профилактических мероприятий. Несмотря на наличие в фармацевтическом рынке большого количества противогрибковых препаратов на сегодняшний день проблемы лечения дерматомикозов не решена. [3, 8, 13]. Суть грибковой инфекции такова, что ее лечение зачастую – весьма длительное, а порой затягивается на годы. Даже при соблюдении всех рекомендаций и предписаний лечащего врача полное клиническое излечение достижимо не всегда.

Анализ литературных данных свидетельствует о неоднозначности информации, касающейся определения четких патогенетических критериев, своеобразии клинической картины дерматомикозов в современных условиях, состоянии иммунной системы больного, специфической и неспецифической реактивности организма. Распространенность грибковых заболеваний обуславливает возросшее внимание к данной проблеме, диктует необходимость разработки новых современных диагностических, лечебных, реабилитационных и организационно-профилактических мероприятий.

Целью наших исследований явилось изучение клинико-иммунологических особенностей трихофитии у детей.

Материалы и методы: Клинические наблюдения за больными дерматомикозами позволили выявить характер клинического течения зооантропонозных дерматомикозов (трихофитии) в республике. Наблюдения проводились в Наманганской, Андижанской и Самаркандской областях в рамках исследования инновационного гранта «Разработка новой технологии наружного лечения атопического дерматита и грибковых заболеваний кожи у детей ». Так, под нашим клиническим наблюдением находились 68 больных с различными клиническим формами трихофитий. Из них 25 (36,8 %) больных с Наманганской области, 19 (27,9 %) больных с Самаркандской области и 24 (35,3 %) больных с Андижанской области. Из них мужчин было 44 (64,7 %), а женщин 24 (35,3 %). В основу клинической классификации микозов, принятой в международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), положен принцип локализации, предложенный Н.Д. Шеклаковым (1976) и основанный на патогенных свойствах возбудителя, клинических формах и эпидемиологии заболевания. Основными анализируемыми параметрами были пол, возраст больного, сезонность, этиология возбудителя, источники заражения и клинические особенности течения заболеваний.

Общий IgA и секреторный sIgA, специфический IgG Candida albicans, общий IgE определяли в сыворотке крови больных с использованием коммерческих ИФА тест-систем (Вектор-Бест, Россия).

Результаты и обсуждение: Анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости дерматофитиями показал, что основным контингентом больных дерматомикозами (трихофитией) являются жители сельской местности, что составило 80,9 % % (55), тогда как городские жители составили 19,12 % (13).

Все больные были дети до 18 лет. Наиболее часто дерматомикозы регистрировались у детей от 7 до 11 лет – у 32 (47,1 %), от 12 до 18 лет – у 24 (35,3 %) и от 2 до 6 лет у 12 (17,6 %) больных.

В структуре заболеваемости трихофитией поражение волосистой части головы наблюдалось у 34 (50 %) больных, гладкой кожи у 24 (35,3 %), волосистой части головы и гладкой кожи у 10 (14,7 %) больных. При этом преобладала инфильтративно-нагноительная форма – у 44 человек (64,7 %), поверхностно-пятнистая форма у 22 (32,4 %) и у 2 (2,9 %) наблюдалась инфильтративная форма трихофитии. Количество патологических очагов варьировало: от 1 до 30. При поражении волосистой части головы процесс локализовался в височных, теменной и затылочной области, волосы в них обломаны на высоте 1–2 мм. При поражении гладкой кожи процесс локализовался на лице, шеи, туловище, верхних и нижних конечностях.

Всем больным были проведены микроскопические анализы на грибы и культуральный посев с очагов поражения. У всех больных при микроскопических исследованиях грибы найдены. При культуральном посеве на среду Сабуро получено 47,1 % (32) положительных результата. В этиологии зооантропонозной трихофитии превалировал – Tr. verrucosum высеян у 25 человек (78,1 %), Trichophyton mentagrophytes var. gypseum у 2 человек (6,25 %), Tr. Tonsurans у 3 (9,4 %) и у 2 пациентов (6,25 %) обнаружен Tr.violaceum. При трихофитии источником заражения являлись крупный и мелкий рогаты скот, реже источником заражения явились люди, страдающие аналогичной болезнью.

Результаты ИФА исследования секреторного иммуноглобулина sIgA, общего IgA Ig E, спефического IgG Candida albicans в сыворотке крови больных детей с трихофитией представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели секреторного иммуноглобулина sIgA, общего IgA, IgG к Candida albicans, общего IgE у детей с трихофитией

Показатели	Контроль *n*=21	Больные *n*=68
sIg A (мг/мл)	2,8±0,03	7,6±0,5*
IgA (мг/мл)	3,8±0,03	7,4±0,4*
IgG Candida albicans (пг/мл)	0,075±0,03	0,8±0,2*
IgE (общий) (МЕ/л)	63,2±1,4	205±8,2*

Примечание: * – показатель достоверности по отношению к показателям здоровых лиц (P<0,05).

Результаты ИФА исследования показали, что в группе контрольных здоровых детей в сыворотке крови концентрация секреторного sIgA в среднем составила 2,8±0,03 мг/мл, а в группе больных с трихофитией – 7,6±0,5 мг/мл, что в 2,7 раза выше контрольной группы (P<0,05).

Тогда как, уровень общего IgA в контрольной группе составил – 3,8±0,03 мг/мл, а у детей с трихофитией – 7,4±0,4 мг/мл, что в 1,9 раз выше показателей контрольных лиц. Полученные данные имели статистически достоверный характер.

Следует отметить, что повышение уровня секреторного иммуноглобулина sIgA у больных детей является нарушением местной иммунной системы в системе слизистых оболочек (слизистая полости рта, кишечник), обеспечивающие непосредственно «первую линию защиты» от воздействия чужеродных антигенов. По данным Маковецкой А.К. и соавт., (2005) снижение sIgA может указывать на недостаточность функции местного иммунитета, а его повышенное количество – на дисбаланс в иммунной системе.

Секреторный иммуноглобулин sIgA в основном присутствует в большом количестве в серозно-слизистых секретах, где они связаны с секреторным компонентом.

Содержание общего IgE в сыворотке крови больных основной группы в среднем составило 205±8,2 МЕ/мл, что в 3,2 раз выше показателей контрольной группы детей (63,2±1,4 МЕ/мл; P<0,05). Следует отметить, что IgE выявляется на поверхностной мембране базофилов и тучных клеток и они сенсибилизированы к клеткам слизистых оболочек.

ИФА исследование на определение количественного содержания специфического IgG к Candida albicans в сыворотке крови у больных трихофитией в среднем составило 0,8±0,2 пг/мл, что в 10,6 раз выше показателей контрольной группы (0,075±0,03 пг/мл), (P<0,05). Показатели специфического IgG к Candida albicans у больных находились в прямой корреляционной связи с секреторным sIgA – r=+0,46 и общим IgA r=+0,48, полученные данные имели статистически достоверный характер. (P<0,05).

Согласно литературным данным, повышение уровня специфического IgG к Candida albicans в сыворотке крови больных детей с трихофитией может быть обусловлено кандидозной инфекцией в организме, что ведет к сенсибилизации дрожжеподобным грибам. В связи с этим нами проведен корреляционный анализ микологических исследований слизистой оболочки полости рта и кишечника у детей с трихофитией с содержанием специфических IgG к Candida albicans в сыворотке крови детей с трихофитией.

Микологические исследования слизистых оболочек полости рта и кишечника у детей с трихофотией выявило наличие патогенных форм дрожжеподобных грибов рода Candida и повышенную колонизацию в просвете кишечника (табл. 2).

Таблица 2

Показатель выявляемости дрожжеподобных грибов рода Candida у детей с трихофотией

	Слизистая полости рта		Кишечник	
Дети с трихофитией *n*=30	выявлено Candida spp.	почкующиеся или мицелиальные формы	выявлено	колонии (КОЕ/мл)
	19 (63,3 %)*	11 (36,6 %)*	26 (86,6 %)*	4320±292,8*
Контрольная группа *n*=29	7 (24,1 %)	–	11 (37,9 %)	227±13,8

Примечание: * – показатель достоверности по отношению к показателям здоровых лиц (P <0,05).

Как следует из таблицы, в контрольной группе среди 29 здоровых детей в биосубстратах слизистой полости рта у 7 выявлены дрожжеподобные грибы рода Candida, что составило 24,1 % случаев. Тогда как в группе больных детей у 19 из 30 были обнаружено Candida spp., что составило 63,3 % случаев, что в 2,6 раз превышал показателей здоровых лиц (P<0,05).

Микологический посев кала выявил повышенную колонизацию грибов рода Candida в кишечнике

у 26 (86,6 %) больных детей и в среднем составило 4320 ± 292,8 КОЕ/мл, что в 19,03 раз выше показателей здоровых лиц, (P < 0,05). У детей контрольной группы – 227 ± 13,8 КОЕ/мл и было выявлено у 11 из 29, что составило 37,9 % случаев. Полученные данные имели статистически достоверный характер, (P < 0,05).

Высокая колонизация грибов рода Candida в кишечнике обуславливала развитие кандидоза кишечника у больных с трихофитией. Высокая колонизация Candida spp. находилась в достоверной, но обратной корреляции с общим IgA – r = –0,4 (P < 0,05).

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у больных детей с трихофитией отмечается дисбаланс местного иммунитета, характеризующейся повышением уровня как секреторного иммуноглобулина sIgA, так и общего иммуноглобулина IgA на фоне гиперпродукции общего IgE, что обусловленно кандидозной инфекцией в организме больных с трихофитией.

Таким образом, у детей с трихофитией отмечается дисбаланс местной иммунной системы, характеризующиеся повышением концентрации секреторного sIgA – в 2,7 и общего IgA – 1,9 раз на фоне гиперпродукции общего IgE, обусловленное кандидозной инфекцией слизистой полости рта и кишечника.

Выводы. Анализ клинико-эпидемиологической ситуации по заболеваемости трихофитией показал, что основным контингентом больных дерматомикозами (трихофитией) являются жители сельской местности, что составило 80,9 % % (55). Наиболее часто трихофитии регистрировались у детей от 7 до 11 лет – у 32 (47,1 %). Наиболее часто встречается поражение волосистой части головы 34 (50 %) больных, при этом преобладала инфильтративно-нагноительная форма – у 44 человек (64,7 %). Количество патологических очагов варьировало: от 1 до 30. В этиологии зооантропонозной трихофитии превалировал – Tr. Verrucosum, который высеян у 25 человек (78,1 %), При трихофитии основным источником заражения являлись крупный и мелкий рогаты скот.

Результаты ИФА исследования показали, что у больных детей с трихофитией в сыворотке крови отмечается повышение уровня как секреторного sIgA – в 2,7, так и общего IgA – 1,9 раз на фоне гиперпродукции общего IgE, что указывает на дисбаланс местного иммунитета (P < 0,05).

Содержание специфического IgG к Candida albicans в сыворотке крови больных с трихофитией в среднем составило 0,8 ± 0,2 пг/мл, что в 10,6 раз выше по сравнению с контрольной группой (0,075 ± 0,03 пг/мл). Отмечается прямая корреляционная связь с секреторным sIgA – r = + 0,46 и общим IgA r = + 0,48, полученные данные имели статистически достоверный характер. (P < 0,05).

Микологический посев кала выявил повышенную колонизацию грибов рода Candida в кишечнике у 86,6 % больных трихофитией и в среднем составило 4320 ± 292,8 КОЕ/мл, что в 19,03 раз выше показателей здоровых лиц. (P < 0,05), что характеризует развитие кандидоза кишечника у больных с трихофитией. Высокая колонизация Candida spp. находилась в достоверной, но обратной корреляции с общим IgA – r = –0,4 (P < 0,05).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерина Е.А. Основы медицинской микологии: общая характеристика и свойства грибов// Международный научный журнал «Синергия наук». 2018. № 1. С.
2. Жуфина С.Е. Микозы как междисциплинарная проблема / Жуфина С.Е. // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016. Т. 19. № 2. С. 88.
3. Ильинских Н.Н., Ильинских Е.Н., Саушкин С.А. Результаты цитогенетического и иммунологического обследования пораженных дерматофитией вахтовых рабочих нефтегазовых предприятий севера Сибири // Успехи медицинской микологии. 2016. № 3. С. 105–109.
4. Корсунская, И.М. Дерматофитии с поражением волос у детей / И.М. Корсунская, О.Б. Тамразова. – М.: «Медицина», 2005. 31 с.
5. Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Вашкевич А.А. Особенности течения микозов кожи на современном этапе и их рациональная терапия // Дерматология. 2014. № 1. С. 30–34.
6. Кукушкина С.В. Дерматофитии как поликлинические микозы/ Кукушкина С.В. // Успехи медицинской микологии. 2013. Т. 11. С. 16.
7. Липницкий А.В., Гришина М.А. Особо опасные микозы вне эндемических очагов / Липницкий А.В., Гришина М.А. // Успехи медицинской микологии. 2013. Т. 11. С. 238–240.
8. Салимов Б.М., Касымов О., Мунцева С.Х. Иммунологические нарушения при онихомикозах // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. 2016. № 2. С. 89–93.
9. Соколова Т.В. Микозы стоп – эпидемиологическая проблема дерматологии // РМЖ. 2014. № 8. С. 571–576.
10. Тилавбердиев Ш.А., Мавлянова Ш.З. Микозы и ВИЧ-инфекция // Мед. журнал Узбекистана. 2015. № 5. С. 67–71.
11. Яковлев А.Б. Современные концепции терапии микроспории и трихофитии // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014. № 6. С. 22–30.
12. Elgart G.W. Подкожные (глубокие) микозы/ Elgart G.W. // Вестник последипломного медицинского образования. 2015. № 1. С. 47–48.
13. Hamalainen M., Korhonen R. Moilanen E. Calcineurininhibitors down-regulate iNOS expression by destabilising mRNA // Int. Immunopharmacol. 2008. № 8. R 61–66.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК: 616.5-053.1-036

СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОЙ ПОЙКИЛОДЕРМИИ РОТМУНДА-ТОМСОНА

А.Б. РАХМАТОВ, М.К. ХАЛДАРБЕКОВ

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

РОТМУНД-ТОМСОН ПОЙКИЛОДЕРМИЯСИНИНГ ТУҒМА ҲОЛАТИ

А.Б. Рахматов, М.К. Халдарбеков

2018 йилда туғилган, ёш болада, клиник кузатув келтириб ўтилган, унда туғилганидан тери юз соҳаси, кафт ва пашла соҳаларида тошмалар кузатилиб, улар тери атрофиясига айланган. Беморнинг ота-оналари яқин қариндош ҳисобланади.

Калит сўзлар: пойкилодермия, туғма, хилма-хиллиги, клиника, прогноз.

SUMMARY

A CASE OF CONGENITAL POIKILODERMIA OF ROTMUND-TOMSON

A.B. Rakhmatov, M.K. Khaldarbekov

There is shown clinical observation in, of 2018 year of birth, who had appearance of the rash on face, hands and plantar with transformation into the skin. The parents of the boy are under inbreeding.

Keywords: poikilodermia, congenital, forms, clinical course, prognosis.

РЕЗЮМЕ

СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОЙ ПОЙКИЛОДЕРМИИ РОТМУНДА-ТОМСОНА

А.Б. Рахматов, М.К. Халдарбеков

Приводится клиническое наблюдение мальчика, 2018 г.р., у которого с рождения появились высыпания на лице, кистях и стопах с трансформацией в атрофию кожи. Родители находятся в близкородственном браке.

Ключевые слова: пойкилодермия, врожденная, разновидность, клиника, прогноз.

Врожденная пойкилодермия рассматривается как гетерогенная группа патологических состояний, которая характеризуется сетчатой пигментацией, атрофией и телеангиэктазиями, ювенильной катарактой, аномалиями зубо-челюстной системы и патологией волос [2, 3]. В настоящее время установлено, что патологический ген расположен на 8 хромосоме (8q24.3). Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Чаще страдают лица женского пола. Согласно литературным данным [3, 4] врожденная пойкилодермия развивается в первые 2 года жизни, иногда с рождения. Заболевание начинается с появления эритематозных и отечных высыпаний, нередко напоминающие проявления атопического дерматита. Затем на этих участках появляются сетчатая пигментация, телеангиэктазии, гипопигментация и атрофия кожи. У отдельных больных может развиваться повышенная фоточувствительность [2, 5]. Описаны клинические наблюдения, когда в зонах атрофии кожи с возрастом возникали веррукозные высыпания, приводящие к плоскоклеточному раку [6]. При врожденной пойкилодермии, как правило, изменяется рост волос на волосистой части головы (диффузная алопеция), поредение бровей и ресниц. Могут наблюдаться изменения со стороны костной системы ( ) и дисплазия зубов.

В плане дифференциальной диагностики с буллезным эпидермолизом, необходимо напомнить о врожденной пойкилодермии, сопровождающаяся образованием пузырей (синдром Брауна-Фалько-Маргеску), причем проявляется практически в первые дни жизни в виде сетчатой

эритемы на открытых участках кожи (больше на лице) и пузырей с прозрачным (реже геморрагическим) содержимым, появляющиеся спонтанно или на местах травматизации кожи. Склонность к образованием пузырей с возрастом уменьшается. При данной форме пойкилодермии, как правило, поражаются ногтевые пластинки и развиваются явления ладонно-подошвенной кератодермии [1]. В некоторых случаях пойкилодермия может иметь приобретенный характер (пойкилодермия Якоби), которая характеризуется более поздним развитием и зачастую высыпания располагаются на коже туловища, что не встречается при врожденной пойкилодермии. При пойкилодермии Якоби отсутствуют изменения волос, зубов, ювенильная катаракта и другие признаки [1]. Пойкилодермия Сиватта развивается в климактерический период и высыпания локализуются исключительно на коже лица, причем каких-либо дистрофических явлений и аномалий, характерных для генодерматозов, не наблюдается [1].

Так как любое наследственное заболевание кожи подлежит регистрации и последующего диспансерного наблюдения приводим собственное наблюдение.

Приводим наш пример

Пациент Л.М., 2018 г.р. житель Ферганской области. Обратился в консультативную поликлинику РСНПМЦДВиК МЗ РУз 12 января 2021 г. с жалобами (со слов матери) на слегка зудящие элементы, располагающиеся на коже лица и конечностях. Считает себя больным с первых месяцев жизни, когда первые высыпания в виде незначительной эритемы стали появляться на коже щек симметрично. Постепенно аналогичные проявления образовались на коже верхних конечностей. Примерно через 3–4 месяца на указанных участках кожи развилась сетчатая атрофия кожи с характерной гипопигментацией. Границы очагов имели нечеткий характер. По месту жительства больному был выставлен диагноз атопического дерматита. При анализе анамнестических данных был установлен среди родителей пациента близкородственный брак. Больной был проконсультирован врачами смежных с специальностей (врач-генетик, окулист, ЛОР-врач, проведены УЗД и рентгенологические исследования) и ему было проведено общеклиническое обследование, которое не выявило каких-либо значительных изменений.

Status localis: кожно-патологический процесс носит распространенный характер и располагается у пациента на коже лица, тыльной поверхности верхних и нижних конечностей. В очагах поражений, в первую очередь, обращает внимание сетчатая атрофия кожи и ее гипопигментация. Множество телеангиэктазий особенно в очагах поражений, располагающихся на коже лица. Отдельные очаги имеют овальный характер. Шелушение практически отсутствует. Со стороны внутренних органов патологических изменений не выявлено. Имеются некоторые отклонения со стороны зубо-челюстной системы (наличие диастемы и высокое твердое небо). Ногтевые пластинки на кистях и стопах сохранены. Поражение глаз не наблюдается (ювенильная катаракта отсутствует). Диагноз пойкилодермии Ротмунда-Томсона был выставлен на основании наличия у пациента сочетания очагов сетчатой пигментации, гипопигментации, атрофии, телеангиэктазий на коже лица и конечностях *(см вклейку фото 11)*.

Назначено следующее лечение: антиоксиданты (глутатион), препараты цинка и увлажняющая терапия, а также фотопротекторные средства (SPF). Рекомендованы консультации окулиста (ювенильная катаракта) и рентгенография длинных трубчатых костей (гипоплазия кистей и стоп).

Прогноз заболевания для выздоровления неблагоприятный, так как имеется повышенный риск развития фибросаркомы и плоскоклеточного рака кожи.

Таким образом, представленный клинический случай врожденной пойкилодермии Ротмунда-Томсона имеет важное научно-практическое значение, так как еще раз подтверждает наличие различных генодерматозов, одной из причин которых является близкородственный брак родителей пациентов. Близость клинических проявлений различных генодерматозов требует теоретических знаний и возможности проведения специальных исследований (генетических, иммуногистохимических и др.). Необходимо проведение диспансерного наблюдения за больными генодерматозами для динамического, симптоматического лечения, а также профилактики серьезных их осложнений (рак кожи).

ЛИТЕРАТУРА

1. Беренбейн Б.А., Студницин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. – М.: «Медицина». 1989. 672 с.
2. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология: редкие и атипичные дерматозы. – Ереван: «Айастан». 1989. 567 с.
3. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи: Атлас. – М.: «Наука». 2004. С. 174.

4. Diem E. Rothmund-Thomson-Syndrom Kasuistischer Beitrang. Hautarzt. 1975. Vol. 26(8). P. 425–429.
5. Kristensen K. Poikiloderma congenitale en early case of Rothmund-Thomsons Syndrome. Acta Dermatol Venerol. 1975. Vol. 55(4). P. 316–318.
6. Rodermund O.E., Hausmann D. Typus verrucosus des Thomsons syndrome. Ein Beitrag zu den kongenitalen Poikilodermien. Hautarzt. 1977. Vol. 28. P. 308–313.

УДК:616.5-007.23-07//08

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КСЕРОДЕРМА ПИГМЕНТНАЯ

Ш.З. МАВЛЯНОВА, А.И. ИСМАГИЛОВ, М.С. МУТАВАЛИЕВ, Ш.Т. ГАНИЕВА, О.В. СОАТКУЛОВА

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз,
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников
кафедра «Дерматовенерологии и косметологии»

ХУЛОСА

ДОҒЛИ КСЕРОДЕРМА КЛИНИК ҲОЛАТ

Ш.З. Мавлянова, А.И. Исмагилов, М.С. Мутавалиев, Ш.Т. Ганиева, О.В. Соаткулова

Мақолада доғли ксеродерма касаллигининг илмий мақолалардан олинган клиникаси ва касалликннги кечиши, шунингдек, доғли ксеродерма касаллиги билан касалланган бемордаги клиник ҳолат баён этилган.

Калит сўзлар: доғли ксеродерма, клиника, клиник ҳолат.

SUMMARY

CLINICAL CASE OF PIGMENTED XERODEOMA

Sh.Z. Mavlyanova, A.I. Ismagilov, M.S. Mutavaliev, Sh.T. Ganieva, O.V. Soatkulova

The article provides data on the course and clinic of xeroderma pigmentosa according to the literature and describes a clinical case of a patient with xeroderma pigmentosa.

Key words: pigmented xeroderma, clinic, clinical case.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КСЕРОДЕРМА ПИГМЕНТНАЯ

Ш.З. Мавлянова, А.И. Исмагилов, М.С. Мутавалиев, Ш.Т. Ганиева, О.В. Соаткулова

В статье приводятся данные о течении и клинике пигментной ксеродермы по данным литературы и описывается клинический случай больного с пигментной ксеродермой.

Ключевые слова: пигментная ксеродерма, клиника, клинический случай.

Пигментная ксеродерма (ПК; син.: прогрессирующий лентикулярный меланоз Пика, пигментная атрофия кожи Кроккера) – редкое наследственное заболевание, впервые описанное M. Kaposi в 1870 г. Встречается дерматоз у представителей всех рас с частотой 4:1 000 000. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Известно восемь генетических субтипов ПК, каждый из которых соответствует определенному дефектному гену. При этом в коже выявлен дефект репаративных ферментов (отсутствуют или малоактивны) эндо- и экзонуклеаз полимераз, не позволяющий устранить повреждения, возникающие при мутагенном воздействии УФ-лучей, ионизирующей радиации в ДНК клеток кожи любого типа: кератиноцитах, фибробластах, лимфоцитах и т. д.. По этой причине кожа таких пациентов чрезвычайно чувствительна к солнечному облучению, а манифестные проявления заболевания в ней являются облигатным предраком .

После рождения клинических признаков ПК не наблюдают. Манифестацию заболевания в 75% случаев отмечают в возрасте с 3 месяцев до 3 лет, однако дерматологический процесс может начаться и после 30 лет .

Для клинической картины ПК характерно поражение центральной нервной системы, органов зрения и кожи.

Б.А. Бернбейн и соавт. Выделяли разновидности ПК: вариант ПК (форма без неврологических нарушений), форма II ПК (повышенная чувствительность к ионизирующей радиации, при которой отсутствуют злокачественные новообразования даже при тяжелом и длительном поражении

кожи), пигментный ксеродермоид Юнга. Последняя разновидность является абортивной формой ПК, для которой характерны более позднее начало – в 3–4-м десятилетии, менее выраженные кожные изменения, легкое течение процесса. Предположительно при этой форме понижена чувствительность к солнечному облучению в сравнении с классической ПК (но она выше, чем у здоровых людей).

Различают пять стадий: воспалительную (эритематозную), гиперпигментации, атрофии, гиперкератоза и злокачественных опухолей (Белуха У.К., 1988).

При воспалительной*(*эритематозной*)* стадии на участках кожи подвергающихся влиянию солнечных лучей (лицо, шея, верхняя часть груди, руки, кисти), появляется отек, красные пятна, а иногда пузыри и пузырьки. На участках, не подвергающихся действию солнечных лучей, сыпи почти нет.

Отмечается это у 60 % больных с высокой чувствительностью к солнечному свету. У 40 % пациентов без признаков фоточувствительности диагноз становится очевидным несколько позже – при появлении гиперпигментированных пятен (лентиго, веснушки) на подверженных инсоляции участках кожи.

При гиперпигментации на месте красных пятен появляются похожие на родинки светло – коричневые, бурые гиперпигментные пятна и солнечное лентиго.

При атрофии кожа высыхает (ксеротическая или сухая пигментная кожа), истончается, сморщивается. На коже губ и носа наблюдаются мелкие, звездчатые телеангиэктазии, рубцы с блестящей поверхностью. Атрофия кожи приводит к деформации носовых ходов и ротового отверстия, истончению хрящей ушных раковин и носа. В 80 % случаев одновременно наблюдается поражение органов зрения: светобоязнь, кератоконъюнктивит, эктропион, блефарит, изъязвление слизистой оболочки век, помутнение роговицы, ее васкуляризация, пигментные пятна на ней, птеригиум; также могут возникать эпителиумы на этих участках.

20% больных отмечают неврологические нарушения: гипо- и арефлексию, атаксию, сенсорные нарушения, умственную отсталость, аномалии ЭЭГ.

При гиперкератозе в патологических очагах появляются бородавчатые опухоли, папилома, кератоакантома, фиброма, ангиофиброма и другие доброкачественные опухоли. Поэтому, некоторые ученые (F. Schipf, 1979) включают пигментную ксеродерму в группу предраковых заболеваний кожи. Спустя 10–15 лет от начала заболевания происходит малигнизация доброкачественных новообразований или сразу образуются базоцеллюлярные и спиноцеллюлярные эпителиомы, меланомы и саркомы. Частота развития злокачественных новообразований коррелирует с тяжестью кожного процесса. Больные погибают после возникновения метастазов во внутренние органы. В 70 % случаев смерть наступает до 15 лет. Однако, по данным P. Bradford и соавт., около 45 % больных доживают до 40 лет.

Заболевание обостряется весной и летом. Чем раньше проявляются признаки, тем прогноз неблагоприятнее.

Приводим наши наблюдения

Больная С.А., 2019 г., родом из Киргизии 02.02.2021 г. обратилась в РСНПМЦ ДВиК с жалобами на высыпания и зуд на коже лица и волосистой части головы, а также светобоязнь.

Анамнез Morbi: Со слов матери, болеет с 6 месячного возраста, заболевание ни с чем не связывает. По поводу болезни неоднократно обращалась по месту жительства в г. Бишкеке, но лечение (амбулаторное и стационарное) было не эффективным. Назначенное лечение мать не помнит. Обострение отмечается в летнее время года. Последние 3 месяца стали беспокоить признаки светобоязни, в связи с чем мать обратилась в РСНПМЦ ДВиК.

Анамнез Vitae: Пациентка несколько отстает в росте и массе тела от сверстников. Общее состояние удовлетворительное, питание пониженное. Родители не имеют дерматологических заболеваний и не являются родственниками между собой. В семье двое детей, первый ребенок не страдает данной патологией. Пищевой и лекарственной аллергией не страдает. Перенесенные инфекционные заболевания : ОРВИ, Грипп. Наследственной отягощенности нет.

Эпидемиологический анамнез: Препараты крови и кровезаменителей не получала.

Status praesens: При осмотре общее состояние больной относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Температура тела 36,6°С. Телосложение нормостеническое, рост 70 см, вес 10 кг. Периферические лимфоузлы: шейные и паховые не увеличены, безболезненны при пальпации. Костно-мышечная система без видимых деформации. Дыхание через нос, свободное. Аускультативно: в лёгких пуэрильное дыхание.

Сердечные тоны приглушённые, ритмичные. ЧДД 40, пульс 110 уд./мин., удовлетворительного наполнения и напряжения. Язык влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги, селезёнка не пальпируется. Стул регулярный. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное.

Status localis: Кожно – патологический процесс носит хронический, распространенный, симметричный, невоспалительный характер, патологические очаги находятся на волосистой части головы, коже лица, в частности в области лба, щек, носа и подбородка, губ и шеи. Кожа в очагах сухая, имеются очаги гиперпигментации по типу веснушек и лентиго, темно- и светло-коричневые пятна овальной, округлой формы не возвышающиеся на уровнем кожи. На коже лица преимущественно в области лба отмечается очаг гиперпигментации размером 2×2 см, на щеках 1,5×2 см. На носу и подбородке очаги размером от чечевицы до горошины. Поверхность всех гиперпигментированных пятен незначительно шелушиться. В области шеи темные пятна чередуются со светлыми, также имеются участки гиперкератоза. На волосистой части головы отмечается очаговое участки поредение волос. Лицо отечный, особенно вокруг глаз, имеются участки гиперкератоза *(см вклейку фото 12)*.

При обследовании:

Общий анализ крови: гемоглобин 97 г/л, эритроциты $3,7\times10^{12}$/л, тромбоциты 324, лейкоциты 6,9*10(9)/л, эозинофилы 5%, моноциты 5 %, лимфоциты 47,4%, СОЭ-6мм/час.

Общий анализ мочи: белок отсутствует, плоский эпителий 3–5, лейкоциты 3–5 в поле зрения.

Общий анализ кала: без особенностей.

Биохимический анализ крови: общий белок – 69 г/л, глюкоза 5,0 ммоль/л., Общий билирубин – 8,0 нмоль/л, Прямой – 1,2 нмоль/л, непрямой – 6,8 нмоль/л, АлАТ – 19 нмоль/л., АсАТ – 16 нмоль/л., мочевина 3,77 ммоль/л., креатенин 49,0 ммоль/л.

Микроскопия на грибы: в соскобе с элементов на лице: грибы не обнаружены.

В соскобе слизистой полости рта: грибы не обнаружены.

УЗИ внутренних органов: Эхо признаки умеренно диффузных изменений паренхимы печени и солей в ЧЛС обеих почек.

Гистопатология: Наблюдается гиперкератоз, атрофия очага эпидермиса, утончение мальпигиевого слоя, увеличение гранул меланина, в базальном слое клеток.

Заключение: Согласно клиническим и лабораторным данным, в частности гистологической картине больной был выставлен диагноз: Пигментая ксеродерма. Первая стадия.

Назначено:

1) Siropus Erius 2,5 ml × 1 раз в день 10 дней;
2) Siropus Picovit 1 ч.л × 1 раз в день 10 дней;
3) Cream Vegtosoni 1% + Ung. Ac. Borici 5%×2 раза наружно 10 дней;
4) Фатидерм грязевая маска × 1 раз наружно 10 дней;
5) ФТО: Ультразвуковой массаж с Cream Vegtosoni 1% + Ung. Ac. Borici 5 %.

На фоне данных препаратов состояние кожи у ребенка становилось хорошо. Субъективные жалобы уменьшились.

Данный клинический случай вызывает огромный интерес в ракурсе диагностики редких дерматозов, так как у детей в этом возрасте часто диагностируются атопический дерматит. Диагностика таких редких заболеваний выставляются только на оснований многолетнего опыта. Так как правильный поставленный диагноз влечет правильной тактике введение и терапии пациента.

Таким образом, приведенный клинический случай помогают молодым и практикующим дерматологам в практической деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арифов С.С. Клиническая дерматология и венерология. Атлас 2010. С. 93.
2. Арифов С.С., Сабиров У.Ю., Абдурашидов А.А., Иноятов А.Ш. Фотодерматозы. 114 с.
3. Гаджимуратов М.Н., Алиева М.Г., Мамашева Г.Д., Гаджимурадова К.М., Пигментная ксеродерма и венерология. 2019. № 18(4). С. 442–449.
4. Пигментная ксеродерма // Кожные и венерические болезни: руководство для врачей: под ред. Ю.К. Скрипкина. – М.: «Медицина». 1996. Т. 3. С. 235–238.
5. Абдуллаев А.Х., Белова Л.Б. Пигментная ксеродерма // Вести Дерматовенерологии. 1983. №1. С. 339–342.
6. Park D.J., Stoehlmacher J. Zhang W., Tsao-Wei D.D., Groshen S., Lenz H.J. A xerodermapigmentosum group D gene polymorphism predicts clinical outcome to platinum-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer // Cancer Res. 2001. Dec 15. 61(24). P. 8654-8;4.
7. Бутов Ю.С., Потекаев Н.Н [и др.] Дерматовенерология: руководство для врачей – М,: ГЭОТАР. 2017.

УДК: 616.327-085-08

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МАДАРОЗА

А.Б. РАХМАТОВ, С.Ш. БЕГИМКУЛОВ, И.А. САМАРХОДЖАЕВА

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

МАДАРОЗ КЛИНИК ҲОЛАТ

А.Б. Рахматов, С.Ш. Бегимкулов, И.А. Самарходжаева

Блефарит фонидаги беморнинг клиник назорати келтириб утилмокда, унда бу беморда пастки қовоқда бир томонлама киприклар тўкилиши, яъни мадароз шаклланган.

Калит сўзлар: мадароз, клиника, прогноз.

SUMMARY

A CLINICAL CASE OF MADAROSE

A.B. Rakhmatov, S.Sh. Begimkulov, I.A. Samarkhodjaeva

A clinical observation of a patient who, against the background of blepharitis, developed madarosis, manifested by unilateral loss of eyelashes in the lower eyelid, is presented.

Keywords: madarosis, clinic, prognosis.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МАДАРОЗА

А.Б. Рахматов, С.Ш. Бегимкулов, И.А. Самарходжаева

Приведено клиническое наблюдение пациентки, у которой на фоне блефарита, развился мадароз, проявляющийся односторонним выпадением ресниц на нижнем веке.

Ключевые слова: мадароз, клиника, прогноз.

Мадароз (МКБ-10: H02.7) является заболеванием, характеризующееся ограниченным или распространенным выпадением ресниц (в тяжелых случаях и бровей), что обусловлено частичным повреждением или разрушением волосяных фолликулов [ ]. Данная патология имеет повсеместную распространенность и частота встречаемости составляет 5–12 %, причем женщины страдают в 2,4 раза чаще, нежели мужчины, что связано с низким содержанием в крови андрогенов и использование недоброкачественных косметических средств [ ]. Определенное отношение, как травмирующий фактор, имеют ожоги, лучевая терапия, криотерапия, а также невротические состояния (трихотилломания, трихотейромания и др.). К выпадению ресниц могут приводить блефариты, как инфекционной, так и аллергической природы. При некоторых кожных (псориаз, атопический дерматит, ихтиоз и др.) и венерических (сифилис) заболеваниях также могут выпадать ресницы с медиальной или латеральной стороны. Было отмечено выпадение ресниц при длительном употреблении некоторых лекарственных препаратов (гепарин, противосудорожные и цитостатические препараты) и отравлениях тяжелыми металлами (ртуть, таллий и др.). Причинами заболевания в некоторых случаях бывают эндокринопатии и дефицит питательных веществ (нутритивная недостаточность. Различают два основных пути развития заболевания: нерубцовый, когда волосяные фолликулы остаются неповрежденными и рубцовый – фолликулы теряются навсегда из-за повреждения тканей.

Клинические проявления при различных кожных заболеваниях и блефарите характеризуются появлением сухих корочек в области ресниц, которые сопровождаются зудом и жжением кожи. Кроме того, могут появляться отечность и гиперемия периорбитальной области. Отсутствие ресниц и бровей в местах наибольшего трения. При атопическом дерматите отмечается преимущественное изменение ресниц нижнего века. Типичным признаком является потеря боковой трети бровей (симптом Хертоге) и визуализация подглазничной линии вследствие отека век (складка Денни-Моргана).

В диагностике мадароза используются микроскопические (исследование волос путем трихоскопии, обследование на Demodex folliculorum breves), гистологические (наличие лимфоцитарного инфильтрата), биомикроскопические (офтальмологическое обследование для исключения блефарита), **клинико-лабораторные тесты.**

Приводим наши пример

Пациентка М., 2004 г.р. жительница Сырдарьинской облоасти обратилась в консультативную поликлинику РСНПМЦДВиК МЗ РУз 9 ноября 2021г. с жалобами на частичное выпадение ресниц на верхнем веке правого глаза и периодический зуд.

Anamnesis morbi: считает себя больной с июля месяца 2021 г., когда впервые обнаружила признаки выпадения ресниц на фоне появления воспалительных элементов верхнего века правого глаза. После чего пациентка обратилась к офтальмологу по месту жительства где ей был выставлен диагноз Простой блефарит и были рекомендованы капли Тобрадекс по 2 кап 2 раза в день 7 дней. После полученной терапии отмечается улучшения состояния больной. В 21.10.2021 г. больная вновь обращается к офтальмологу в г.Ташкенте частной клинике в связи жалобами на появление зуда и выпадения ресниц в области верхнего века правого глаза, где ей было рекомендовано Корнерогель 1кап геля в конъюктивальный мешок правого глаза 2 раза в день и консультация дерматолога. В связи с чем пациентка обратилась в консультативную поликлинику РСНПМЦДиК 09.11.2021 г. с жалобами на частичное выпадение ресниц на верхнем веке правого глаза и периодический зуд.

Эпидемиологический анамнез: За последние 6 месяцев больная в/в, в/м инъекции не получала. В августе месяце 2021 г. была на приеме стоматолога и хирурга. В контакте с инфекционным больным не была. Гемотрансфузии виде перелеваний крови, ее компонентов, кровезаменителей в анамнезе исключает. Зарубеж не выезжала.

Anamnesis vitae: больная росла и развивалась соответственно возрасту. В семье 3 детей, она старшая. Перенесенные заболевания ОРВИ. Такие заболевания как туберкулез, венерические заболевания, онкологическую патологию, ВИЧ и сахарный диабет отрицает. Mensis с 12 лет-регулярный. Работает в текстильной фабрике по производству ниток. Аллергические реакции на лекарственные препараты и пищевые продукты отрицает. Наследственность не отягощена. Вредных привычек нет.

Status praesens: общее состояние больной удовлетворительное. Сознание ясное. На вопросы отвечает адекватно. Положение больной активное. Нормостенического телосложения. Костно-мышечная система без деформаций. Дыхание ровное, через нос.В легких везикулярное дыхание. ЧД-16 в мин. В легких везикулярное дыхание. Сердечные тоны ритмичные, пульс-80 ударов в мин АД-110\60 мм.рт.ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Диурез свободный, регулярный. Стул оформленный, регулярный.

Status localis: Кожно-патологический процесс носит не воспалительный, ограниченный, асимметричный характер и локализуется на коже наружного угла верхнего века правого глаза. Элементом поражения является очаг выпадения ресниц. Ресницы на коже нижнего века правого глаза и верхнего и нижнего века левого глаза без изменений. Волосы на участках в/ч головы, бровей без паталогии. В области наружного угла верхнего правого века отмечается гиперпигментное пятно светло коричневого цвета с нечеткими границами,размером 2×2 см. Ногтевые пластинки рук и ног без изменений. Субъективно легкий зуд.

Лабораторные тесты: гемограмма – признаки скрытого дефицита железа (ЦП – 0,8), тромбоцитопении (180×10^{9}/л), относительной лейкопении ($4,2\times10^{9}$/л); биохимия крови – гиперпротеинемия (91 г/л), показатели холестерина, глюкозы, мочевины, краетинина, печеночной пробы в пределах нормы, за исключением повышения коэффициента де Ритиса (до 1,56) на фоне нормальных значениях АлАТ, АсАТ; ИФА на гельминтозы – положительный тест на Lamblia intestinalis 0,394 (N = 0,275), Ascaris lumbobricoides 0,319 (N = 0,300); RPR-тест – отрицательный. ИХЛА витамин D_3 – состояние дефицита (результат-14,569 ng/ml, N = 31–100 ng/ml);

Инструментальные исследования: микроскопия биоматериала на демодекс – не обнаружено; дерматоскопия – дерматоскопическая картина соотвествует диагнозу алопеция; диагностика лампой Вуда – вариант фиолетового свечения, признак повышенной чувствительности кожи; УЗИ щитовидной железы – эхопатологии не выявлено; УЗИ печени, селезенки и ЖВП – эхопризнаки умеренно диффузных изменений паренхимы печени, признаки застойного желчного пузыря и пневматоза кишечника; Эхобиометрия глаза (УЗИ) – Трихиаз (неправильный рост ресниц) и блефарохалязис (хроническое воспаление век) в наружном сегменте верхнего века; визометрия (острота зрения) – в пределах нормы; трихоскопия –в зоне поражения фолликулы частично сохранены. Количество волос-меньше нормы. На основании жалоб, анамнеза заболевания, клинической картины лабораторно-инструментальных анализов выставлен предварительный диагноз: мадароз в исходе блефарита неясной этиологии.

Дальнейшая тактика ведения предполагает исключение, либо подтверждение нижеследующих этиологических нозологий: Очаговая алопеция (аутоантитела к волосяному фолликулу); Атопический или себорейный дерматит (IgE, физикальное обследование); Лепра (бактериоскопия на выявление M. Leprae); СКВ (ss-DNA IgG к ДНК денатурированной и ds-DNA IgG к ДНК неденатурированной); Вирусные и грибковые инфекции (ВИЧ, герпес, виды грибков); Гипервитаминоз А, дефицит железа и биотина.

Таким образом, представлен клинический случай выпадения ресниц, обусловленный хроническим блефаритом, который обозначается как мадароз. Подобные случаи не являются единичными, хотя дерматологи не всегда диагностируют данное состояние. Установление мадароза позволит применить соответствующую терапию, что восстановит рост ресниц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Groehler J.M., Rose J.G. Madarosis as an indicator for malignancy in eyelid margin lesions. Optometry and Vision Science. 2013. Vol. 89(3). P. 350–352.
2. Faheem M.S. Madarosis – loss of eyelashes –loss of eyebrows. Retrieved. 2015. Vol. 12. P. 10–12.
3. Faheem M.S. Madarosis – loss of eyelashes – loss of evebrows the dynamic natural skin care. Retrieved. 2018. Vol. 2. P. 10–13.
4. Feldman M, Friedman L, Brandt L. Sleisenger and Fordtrans Gastrointestinal and Liver Disease. Elsevier Health Sciences. ISBN 9781455749898.
5. Khong J.J., Casson R.J., Huilgol S.C., Selva D. Madarosis. Survey of Ophthalmology. 2006. Vol. 51(6). P. 550–560.
6. Krishnan A., Kar S. Bilateral madarosis as the solitary presenting feature of multibacillary leprosy. Int J Trichol. 2012. Vol. 4(3). P. 179–180.
7. Kumar A., Karthikeyan K. Madarosis: a marker of many maladies. Int J Trichol. 2012. Vol. 4(1). P. 3–18.
8. Woodward J.A. The role of bimatoprost eyelash gel in chemotherapy-induced madarosis: an analysis of efficacy and safety. Int J Trichol. 2011. Vol. 3(2). P. 84–91.

УДК: 616.98:616.151.294-008.6-07

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ПОСТКОВИДНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Б.А. АЛЯВИ, А.В. ФАЗЫЛОВ, А.Ю. ИБРАГИМОВ, Х.А. ЮНУСОВА, Х.А. АБДУЛЛАЕВ, О.М. АБДУРАХМАНОВ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации и Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при МЗ РУз., Ташкент, Узбекистан

ХУЛОСА

КОВИД (COVID-19) ЎТКАЗГАНДАН КЕЙИНГИ ТРОМБОЦИТОПЕНИК СИНДРОМИ БЎЛГАН БЕМОРНИНГ КЛИНИК МАНЗАРАСИ

Б.А. Аляви, А.В. Фозилов, А.Ю. Ибрагимов, Х.А. Юнусов, О.М. Абдурахманов, А.Х. Абдуллаев

Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази ДК ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги қошидаги Тиббиёт ходимларининг профессионал малакасини ошириш маркази, Тошкент, Ўзбекистон.

Ушбу мақолада 60 ёшли беморда COVID-19 касаллиги ўтказганидан кейин тромбоцитопеник синдром пайдо бўлганда юзага келган танасини юқори ва пастки қисми тери ва шиллиқ қаватларида пайдо бўлган геморрагик синдромлари, постгеморрагик анемия ва тромбоцитопеник белгилари билан клиникага келган ҳолатининг манзараси намоён этилган.

Калит сўзлар: иммунли тромбоцитопения, COVID-19, клиника, диагностика.

SUMMARY

CLINICAL CONDITION OF THROMBOCYTOPENIC SYNDROME AFTER POST-COVID INFECTION (COVID-19)

B.A. Alyavi, A.V. Fazylov, A.Yu. Ibragimov, H.A. Yunusova, H.A. Abdullaev, O.M. Abdurakhmanov

The article presents the material, a 60-year-old patient after a post-covid infection applied to the hematology department of the clinic with complaints of multiple hemorrhagic rashes on the skin of the trunk – upper and lower extremities, as well as on the mucous membranes with signs of post-hemorrhagic anemia and thrombocytopenic conditions.

Keywords: immune thrombocytopenia, Covid-19.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЁННЫЙ ПОСТКОВИДНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Б.А. Аляви, А.В. Фозилов, А.Ю. Ибрагимов, Х.А. Юнусов, О.М. Абдурахманов, А.Х. Абдуллаев

В статье приведен материал, 60 летная больная после перенесённой постковидной инфекции обратилась в гематологическое отделение клиники с жалобами на множественные геморрагические высыпания на кожи туловища – верхних и нижних конечностях, а также на слизистых оболочках признаками постгеморрагической анемии и тромбоцитопеническими состояниями.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, COVID-19, клиника, диагностика.

Приводим наши пример

Пациентка Рахимова М.А. 1952 г.р. и.б № 14316/9894/435 инвалид II группы госпитализирована в конце декабря 16.12.2021 г. в гематологическое отделение 1 -гор клинической больницы имени Авиценны с диагнозом Анемия III степени, средней тяжести. Сопутствующий диагноз ГБIIстАг-2, ФР-Пст. Постковидный синдром вызванной SARS-COV-2

Жалобами на геморрагического синдрома – кожа и слизистые оболочки с признаками постгеморрагической анемии и тромбоцитопенией.

В начале ноября 2021 г. перенесла COVID-19 лечилась симптоматической терапией в амбулаторных условиях. Принимала антибактериальную терапию, ципрофлоксацин. По данным выписки из амбулаторной карты на момент дебюта инфекции количество тромбоцитов было в норме. По данным проведенной КТ подтверждена характерная клиническая картина для COVID-19, заключение анализа двухсторонняя интерстициальная пневмония. Проведена компьютерная томография.

Через 20–25 дней от начала инфекции у больной появились геморрагический синдром, а также тромбоцитопения.

При поступлении в гемотологического отдела стационара предъявляла жалобы на множественные геморрагические высыпания на коже туловища и слизистых оболочек, общая слабость. Отмечался геморрогический синдром в виде пятнисто петихиальной сыпи, сливающийся в экхимозы на туловище кожных покровов верхних и нижних конечностей (*см. вклейку, фото 14*) и на слизистой полости рта – гематома, макрогематурия, а симптомов интоксикации не было. В момент осмотра со стороны легких аускультативно хрипов не выслушивались – дыхание везикулярные. Частота дыхания – 20 раз в минуту, по данным пульсоксиметра, насыщение гемоглобина кислородом – 98 %. При пальпации живота печень, селезёнка не увеличены, лимфатические узлы не увеличены.

По картине крови от 17.12.2021 г. гемоглобин – 39 г/л, гемотокрит – 11,87 %; эритроциты – 2,27 г/л; лейкоциты $4,01\times10^9$/л, лимфоциты – $1,41\times10^9$/л; тромбоцитопения – 60×10^9/л. Из биохимических анализов отмечалось некоторые повышения – АЛТ-55 ед/л. Из свертывающей системы крови: фибриноген – 2,8 г/л; гематокрит – 18 %; протромбиновый индекс – 102 сек.; МНО – 0,8; время рекальцификации-70 сек., АЧТВ – 23,8 сек.; При поступлении тест на РНК SARS-COV-2 в мазке со слизистой носоглотки отрицательный. Были взяты анализы крови на вирусные гепатиты В и С, ВИЧ и на другие инфекционные заболевания – ответы отрицательные.

После проведенной клиниколаботарно-инструментального исследования было установлено клинический диагноз: Иммуной тромбоцитопенический синдромом перенесенной COVID-19.

Был проведен курс комплексной терапии дексометазоном в начальной дозе 40 мг/сутки в течении 5–6 дней с последующем – постепенное уменьшение суточной дозы. Количество тромбоцитов поддерживалось за счет трансфузией концентратов тромбоцитов. Через 10 дней применение на терапию агонистами рецепторов тромбопоэтина на фоне комплексной медикаментозной терапии получен тромбоцитарный ответ – количество тромбоцитов увеличилась с 60×10 г/л до 155 и далее 286×10 г/л.

Для появления эффекта на терапию агонистами рецепторов, по данным литературы необходимость тромбоэтина требовалась 1–3 недели.

Эффективность данного метода лечения демонстративно показывает представленными нашими клиническими наблюдением.

Тромбоцитопения является одним из гематологических проявлений COVID-19. Тяжесть тромбоцитопении коррелирует с прогнозом. В одном из первых сообщений из провинции Ухань в Китае была установлена ассоциация между увеличением смертности от COVID-19 и уменьшением количества тромбоцитов.

В основе патогенеза COVID-19 лежит инфицирование вирусом клеток эпителия верхних отделов респираторного и пищеварительного трактов посредством взаимодействия с поверхностными рецепторами (ACE2 и CD147) и сериновой протеазой TMPRSS2. Последующее распространение SARS-CoV-2 в нижние отделы респираторной системы приводит к поражению альвеолоцитов I и II типов, эндотелиоцитов и тканевых макрофагов легких и гематогенной диссеминации вируса. В результате развиваются системная воспалительная реакция и тяжелые формы пневмонии у 10–15 % больных Основными осложнениями заболевания являются острый респираторный дистресс-синдром, вторичные бактериальные пневмонии, сепсис, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганная дисфункция.

Вирусные инфекции приводят к системному воспалению, которое запускает активацию тромбоцитов и адгезию уже активированных тромбоцитов к лейкоцитам. Факторы, ассоциированные с тромбоцитопенией, как осложнением вирусного воздействия, связаны с развитием мощного иммунного ответа и высвобождением провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм) как дополнительного мощного предиктора, который только усугубляет процесс коагулопатии.

Известно, что тромбоциты продуцируются в костном мозге мегакариоцитами, которые развиваются из гемопоэтических стволовых клеток. Короновирусная инфекция с легкостью может проникать в костный мозг и воздействовать непосредственно на мегакариоциты. Мегакариопоэз запускается различными цитокинами (например, GM-CSF, IL-3, IL-6, IL-11, FGF4 и SDF-1), причем тромбопоэтин (TPO) является здесь наиболее важным. Тем не менее, TPO не только запускает развитие мегакариоцитов, но также выполняет важную роль в поддержании стволовых клеток. Помимо своей центральной роли в гемостазе, тромбоциты модулируют воспалительные реакции и иммунные реакции путем прямого взаимодействия с лейкоцитами, а также эндотелиальными клетками и высвобождения растворимых медиаторов воспаления, которые усиливают рекрутирование лейкоцитов и запускают их активацию. Связывание тромбоцитов с нейтрофилами сопровождается их фагоцитозом, что способствует снижению количества тромбоцитов и как следствие возможные кровотечения.

В следствии длительно протекающей активной работы системы коагуляционного гемостаза, происходит нарушение или истощение образования или повышенный распад факторов свертывания крови, что в свою очередь также приводит к аннулированию всех функций тромбоцитов, приводя к гипокоагуляции и кровотечению. Кроме этого, высокие уровни продуктов распада фибрина также влияют на функцию тромбоцитов и полимеризацию мономеров фибрина (поперечную «сшивку» фибрина) и тем самым дополнительно способствовать тенденции к кровотечению.

Понимание тромбоцитарного и иммунологического ответа на циркулирующую в крови вирусную инфекцию SARS-CoV-2 поможет ученым разработать успешные методы лечения, методы профилактики, выявить потенциально уязвимые группы из населения и принять оптимальные решения о мерах по борьбе со вспышкой коронавируса.

Важным фактором проявления тромбоцитопении является существующее заболевание печени, заболевание крови, применением лекарственных средств: противовирусных, антибиотиков, гепарина и других лекарственных средств.

Рекомендуется проверять функциональное состояние печени у пациентов с COVID-19 даже при отсутствии известных заболеваний печени. Ранняя диагностика снизит вероятность возникновения долгосрочных проблем, связанных с коагулопатией.

Выявленная патогенетическая связь указывает на возможность таргетной терапии протромбатического состояния гемостаза при COV1D-19

Л е ч е н и е: – Антикоагулянтную терапию, направленную на профилактику венозных тромбозов и тромбоэмболий. Не рекомендуется использование высоких доз антикоагулянтов при отсутствии других клинических показаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молочков А.В., Каратаев Д.Е. Огнева Е.Ю. и др. коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19 результаты наблюдения 13585 больных находящихся на стационарном лечении в больнице Московской области. Альманах клинической медицины. 2020; 48 (51), 1–10, до; 10 18786/2072-0505–2020–48-040
2. Klok F.A., Kruipb M.J.H.A., Van der Meer N.J. Metal Incidence of thrombotic complications in icritically ill icu patients with COVID-19. Thromb Res, 2020; 191; 145-7, DOI; 10.1016/j. throm zes, 2020.04.013.
3. Vayne C., Guery E.A., Rollin j. etal, Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia. J. Clin Med. 2020; 9 (7); 2212; DOI; 10.3390/jcm 9072212
4. Xu P., Zhou Q., Xuj et al. Mechanisn of thrombocy topenia in COVID-19 patients. Ann Hematol, 2020; 99(6); 1205-8; D01; 10.1007/s 00277-020-04019-0

УДК: 616.594-003.978-07-08

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ АПЛАЗИИ ВОЛОС *(Монилетрикс)*

А.Б. РАХМАТОВ, С.Ш. БЕГИМКУЛОВ, Ж.Ш. НАРЗИЕВ

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

СОЧНИ ИНТЕРВАЛЛИ СИЙРАКЛАНИШИ (МОНИЛЕТРИКС) АПЛАЗИЯСИ БИЛАН ОИЛАВИЙ ҲОЛАТ

А.Б. Рахматов, С.Ш. Бегимкулов, Ж.Ш. Нарзиев

Сочнинг интервалли сийракланиши аплазияси билан 3та боланинг клиник назорати келтириб ўтилди.

Калит сўзлар: соч аплазияси, клиника, диагностика, даволаш.

SUMMARY

FAMILIAL CASE OF APLASIA CUTIS CONGENITAL (MONILETRIX)

A.B. Rakhmatov, S.Sh. Begimkulov, G.Sh. Narziev

A clinical observation of three children of the same family suffering from intermittent hair aplasia (moniletrix of the sculp) is presented.

Keywords: hair aplasia, clinic, diagnosis, treatment.

РЕЗЮМЕ

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ АПЛАЗИИ ВОЛОС (МОНИЛЕТРИКС)

А.Б. Рахматов, С.Ш. Бегимкулов, Ж.Ш. Нарзиев

Приводится клиническое наблюдение 3 детей одной семьи, страдающих перемежающей аплазией волос (монилетрикс).

Ключевые слова: аплазия волос, клиника, диагностика, лечение.

Заболевание (Aplasia pilorum moniliformis) представляет собой генетически-детерминированную патологию волос, наследуемую аутосомно-доминантно с высокой пенетрантностью, но со значительно вариабельной экспрессивностью гена даже в пределах одной и той же семьи [1, 2]. Дерматоз характеризуется наличием перетяжек на волосяном стержне, повышенной ломкостью волос, избыточным ороговением в зоне волосяных фолликулов с образованием фолликулярных гиперкератотических узелков [3]. Данный факт объясняет наличие, помимо больных с резко выраженным процессом, вплоть до тотальной алопеции, лиц с едва заметными клиническими проявлениями, выявляемые лишь при целенаправленном обследовании родственников. Заболевание генетически гетерогенное. У большинства больных обнаружено сцепление с геном 12q13. Имеются данные о значимости в патогенезе монилетрикса нарушений центральной нервной системы [3]. Волосы истончаются за счет периодического торможения синтеза кератина, причина которого пока не ясна.

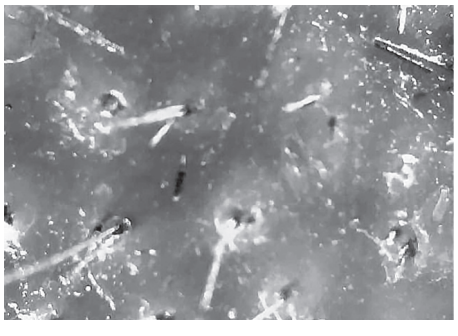
Основными клиническими симптомами являются поредение волос на голове или на других участках кожи, покрытых волосами, разная выраженность облысения, вплоть до тотального, наличие мелких красноватых фолликулярных гиперкератотических папул, местами пронизанных обломками волос. Могут встречаться проявления ониходистрофии в виде плато- и койлонихии [2, 4]. При монилетриксе волосы становятся короткими и обламываются на уровне 1–2 см, они сухие, тусклые и деформированные. Чаще всего очаги поражения располагаются в затылочной области, а могут иметь и диффузный характер. Обращает на себя внимание различная степень выраженности фолликулярного кератоза, который может появляться до или после патологии волос. Фолликулярный кератоз выявляется на разгибательной поверхности конечностей, хотя намного реже, чем на волосистой части головы и задней поверхности шеи.

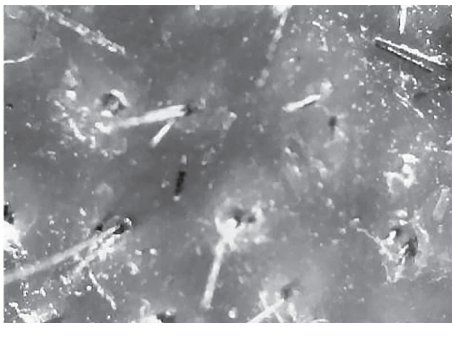
Данное заболевание возникает с момента рождения, но чаще проявляется на первом году жизни, когда на смену пушковым волосам образуются обломанные волосы. Характерной особенностью этого дерматоза является вид стержней волос – чередование веретенообразных вздутий и истончений по ходу волос. В местах вздутий волосы имеют темную окраску, а на участках сужения они более светлые. Важным клиническим симптомом, помогающим установить диагноз, является образование воспалительных узелков, которые

легко обнаруживаются при пальпации. Механизм образования воспалительных узелков связан со своеобразной патологией, возникающей внутри волосяного фолликула – истонченный волосяной стержень нередко изгибается и нарушает целостность стенки фолликула. Вокруг внедрившегося стержня развивается воспаление, оканчивающееся атрофическим рубчиком [3]. Количество воспалительных узелков все время увеличивается и через несколько лет болезни на волосистой части головы может наблюдаться рубцовая атрофия. В отличие от рубцовой алопеции волосистой части головы (псевдопелада Брока, рентгеновская алопеция и др.) при монилетриксе сохраняются аплазированные волосы, гиперкератозы в устьях волосяных фолликулов, заболевание начинается с рождения [1]. Заболевание может появляться и в более позднем детском возрасте и очень редко у взрослых. Следует указать, что при длительном течении могут развиваться атрофические изменения. При данном заболевании нередко могут выявляться: ониходистрофии, зубо-челюстные и нейропсихические нарушения. При такого ряда ассоциациях, вероятно, речь идет не о доминантном, а о рецессивной форме заболевания [3].

Гистологически выявляются зоны сужения и расширения без существенных изменений в структуре волосяных фолликулов. Диагностическую ценность имеет обнаружение на стержне волос веретенообразных утолщений, которые расположены на одинаковом расстоянии друг от друга (см.фото).

Плотность волос





Количество волос – меньше нормы.
Уход за кожей головы необходим для предотвращения выпадения волос.

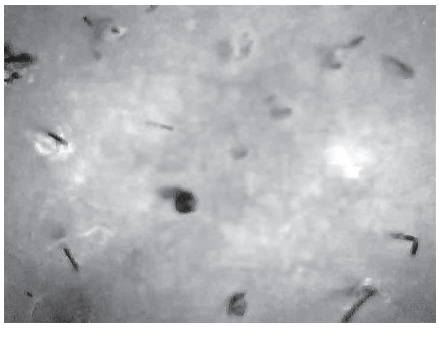
Кератин кожи головы

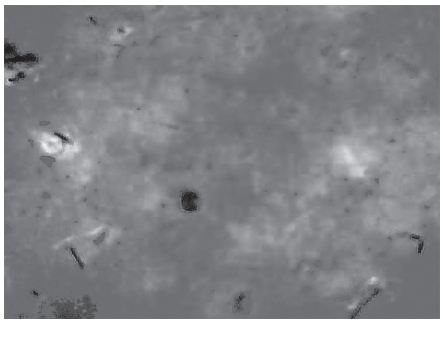




Чистая кожа головы без загрязнений и отложений.

Капиллярные сосуды





Чрезмерный стресс и нарушения кровообращения в капиллярах всегда имеют последствия и прогрессируют. Под воздействием внешних раздражителей кожа головы становится чувствительной.

Приводим наш пример

Пациентка Абдурахимова А., 2018 г.р. жительница Багдадского района Ферганской области поступила в отделение дерматомикологии 3 октября 2022 г. (история болезни № 5937/2022) с жалобами на выпадение волос в области в/ч головы и бровей с умеренными субъективными ощущениями. Со слов матери у ребенка с момента рождения проблемы с ростом волос на волосистой части головы. Ребенку по месту жительства выставляли диагноз тотальная алопеция и проводилось разнообразное лечение, включая системные кортикостероидные препараты, без видимого эффекта. Со слов матери выпадение волос отмечается с момента рождения, когда незначительный рост волос на волосистой части головы сменяется вновь их выпадением и постепенным развитием атрофических изменений (*см. вклейку, фото 15*). Аналогичные изменения отмечались у двух старших детей (брат и сестра), у которых в основном кожно-патологический процесс характеризовался фолликулярными папулезными элементами в области затылка у сестры (*см. вклейку, фото 16*) и у брата в области разгибательной поверхности плеч (*см. вклейку, фото 17*), наряду с диффузными изменения волос на волосистой части головы. Других каких-либо побочных явлений со стороны внутренних органов не выявлено. Лабораторно-клинические данные в пределах возрастной нормы. Проведены дополнительные исследования в виде трихоскопии и гистологического исследования очагов поражения на волосистой части головы. В лечении использованы препараты Zn, Fe, эубиотики, вазопротекторы и наружные препараты с целью уменьшения развития атрофических изменений и рубцов. Прогноз в отношении восстановления роста волос на волосистой части головы неблагоприятный.

Таким образом, представлены клинические случаи монилетрикса у членов одной семьи, имеющих фенотипические различия, когда характер структуры волосяного стержня, фолликулярный кератоз и развитие атрофических изменений на волосистой части головы должны являться основой постановки правильного диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беренбейн Б.А., Студницин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. – М.: «Медицина». 1989. 672 с.
2. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология: Редкие и атипичные дерматозы – Ереван: «Айастан». 1989. 567 с.
3. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи: Атлас. – М.: «Наука». 2004. 174 с.
4. Попов Л. Синтетическая дерматология. – София. «Медицина и физкультура». 1961. 309 с.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

ВРАЧИ-ПОДВИЖНИКИ В БОРЬБЕ С СИФИЛИСОМ, ЗАРАЗНЫМИ КОЖНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ И ЛЕПРОЙ В РОССИИ И ТУРКЕСТАНЕ (конец XIX – начало XX вв.). ВЗГЛЯД ИЗ XXI ВЕКА. СООБЩЕНИЕ 1

С.С. АРИФОВ, Л.В. БЕЛОВА

Кафедра дерматовенерологии и косметологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз

ХУЛОСА

РОССИЯ ВА ТУРКИСТОНДА ЗАХМ, ЮҚУМЛИ ТЕРИ КАСАЛЛИКЛАРИ ВА МОХОВГА ҚАРШИ КУРАШГАН ЗОҲИД ВРАЧЛАР (XIX аср охири – XX аср бошлари). XXI АСРДАН БИР НАЗАР. 1-ХАБАР

С.С. Арифов, Л.В. Белова

Мақолада Россия ва Туркистонда (XIX аср охири – XX аср бошлари) захм, юқумли тери касалликлари ва моховга қарши курашда жонбозлик қилган шифокорларнинг фаолияти таҳлил қилинади.

Калит сўзлар: захм, юқумли тери касалликлари, мохов, А.Г. Архангельская, Б.Л. Каган, С.И. Мицкевич, П.Н. Солодовников, Н.Н. Гундиус, А.В. Пославская, Е.Н. Мандельштам, И.П. Суворов.

SUMMARY

ASCETIC DOCTORS IN THE FIGHT AGAINST SYPHILIS, INFECTIOUS SKIN DISEASES AND LEPROSY IN RUSSIA AND TURKESTAN (late XIX – early XX centuries). A LOOK FROM THE XXI CENTURY. MESSAGE 1

S.S. Arifov, L.V. Belova

The article analyzes the activities of ascetic doctors in the fight against syphilis, infectious skin diseases and leprosy in Russia and Turkestan (late XIX – early XX centuries).

Keywords: syphilis, infectious skin diseases and leprosy, A.G. Arkhangelskaya, B.L. Kogan, S.I. Mickiewicz, P.N. Solodovnikov, N.N. Kundius, A.V. Poslavskaya, E.N. Mandelstam, I.P. Suvorov.

РЕЗЮМЕ

ВРАЧИ-ПОДВИЖНИКИ В БОРЬБЕ С СИФИЛИСОМ, ЗАРАЗНЫМИ КОЖНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ И ЛЕПРОЙ В РОССИИ И ТУРКЕСТАНЕ (конец XIX – начало XX вв.). ВЗГЛЯД ИЗ XXI ВЕКА. СООБЩЕНИЕ 1

С.С. Арифов, Л.В. Белова

В статье была проанализирована деятельность врачей, боровшихся с сифилисом, заразными кожными болезнями и проказой в России и Туркестане (конец 19 века - начало 20 века).

Ключевые слова: сифилис, инфекционные заболевания кожи, лепра, А.Г. Архангельская, Б.Л. Каган, С.Я. Мицкевич, П.Н. Солодовников, Н.Н. Гундиус, А.В. Пославская, Е.Н. Мандельштам, И.П. Суворов

Подвижник – это самоотверженный человек, целиком отдающий себя делу, героически принявший на себя тяжёлый труд или лишения ради достижения высокой, благородной цели, переносящий испытания вплоть до самопожертвования. Подвижничеству свойственны чистота души и помыслов, сострадание, сопереживание, милосердие, доброта, сердечность.



А.Г. Архангельская (1851–1905)



Б.Л. Каган (1870–1912).



С.И. Мицкевич (1869–1944)



П.Н. Сокольников (1865–1917)

Появление земской медицины (1864) обусловило представление о медицине как социальной службе. Сложился притягательный образ земского врача как представителя интересов народа, обладавшего высокими морально-этическими качествами, бескорыстного общественного деятеля, оказавшего влияние на формирование лучших традиций русской общественной медицины. По данным статистиков около 60 % земских врачей умерло от сыпного тифа, немало из них были подвижниками.

Земский врач-подвижник Александра Гавриловна Архангельская (1851–1905 гг.) поступила в гимназию только на 21-м году жизни! Под влиянием зав. акушерскими курсами Е. М. Рудневой, сестры крупного патологоанатома проф. М.М. Руднева (Императорская Военно-Медицинская Академия, СПб.), закончила (1881) Высшие врачебные женские курсы (СПб., 1872).

Выпускницы курсов получали дипломы со званием «женщина-врач», поначалу имели право лечить женщин и детей. А. Г. Архангельская изучила немецкий и французский языки, бывала в клиниках за границей, её статьи были опубликованы в научных журналах.

Жизнь А. Г. Архангельской прошла в селе Петровском Московской губернии в непрерывной работе в течение 22-х лет до преждевременной смерти в возрасте 54-х лет. Много оперировала, лечила, в том числе больных сифилисом и кожными болезнями. Напряжённая работа на износ заменила ей личную жизнь. Народ почитал А. Г. Архангельскую, как святую.

Издательство «Посредник» выпустило целую серию популярных брошюр для народа по охране здоровья. Отбором таких работ занимался в основном Л.Н. Толстой. Отредактировал брошюру А.Г. Архангельской для крестьян «Как уберечься от несчастных случаев» (1897) [7].

В письме от 4.08.1887г. к другу Л.Н. Толстого, основателю «Посредника» В.Г. Черткову, А.Г. Архангельская спрашивала о возможности издать брошюру врача Веры Константиновны Трутовской «Дурная болезнь или сифилис, описание её и советы о том, как уберечься и лечиться от неё» (1888), получившей впоследствии высокую оценку писателя, назвавшего её прекрасной. В этой брошюре и сама А.Г. Архангельская сделала небольшие правки [6, 7].

Отметила, что «сифилис представляет такое распространённое зло и … сами крестьяне рады бороться с этим злом путём всяких предосторожностей, … они с жадностью ловят и запоминают наши советы в амбулатории» [7, с. 92]. Жила А.Г. Архангельская в старом, сыром, холодном деревянном доме, поражённом плесенью. В конце жизни жаловалась на ревматические боли, недомогание. После переохлаждения скончалась от пиелонефрита [7].

Всесторонне образованный, владевший несколькими иностранными языками, талантливый земский врач-подвижник Борис Львович Каган (1870–1912 гг.) был незаурядной личностью. Не стремился к широким перспективам научной деятельности, к удобствам городской жизни. Так был предан земскому делу, что с головой ушёл в медицинскую работу на участке.

Отъезд (1908) Б.Л. Кагана в Америку был обусловлен глубокими переживаниями и потрясением в результате произошедших еврейских погромов. После получения диплома врача в Нью-Йоркском университете успешно практиковал в Америке. Но тяга к России взяла верх, и Б.Л. Каган, возвратившись (1910) на родину, приступил к работе зав. хирургическим отделением коломенской больницы. Проводил глазные операции, лечил больных сифилисом с поражением глаз.

Воплощал в себе идеал врача, пользовался колоссальным успехом у сельского населения. Современник Б.Л. Кагана отметил: «Если бы меня спросили, видел ли я врача, осуществившего высокую христианскую мораль в исполнении своего долга, я бы ответил: «Да, я видел, это – … Б.Л. Каган» [2, с. 48]. Подобрав по дороге больную сыпным тифом неимущую крестьянку, донёс её до медпункта. Заразившись, Б.Л. Каган безвременно ушёл из жизни в возрасте 41 года, оставив после себя светлую память. На сельское кладбище его провожала огромная толпа окрестных крестьян [7].

Надгробие с посвящением: «Жертве беззаветной любви к ближнему» вскоре было украдено, а могила позже разрушена. Надгробие было восстановлено стараниями американских родных.

Участок земского врача С.Н. Коржневского в Тверской губернии включал 200 деревень. Радиус участка равнялся 10 верстам, а его население составляло 6000–7000 человек. Ежедневно в селе Берново врач принимал 60–100 человек, в том числе с сифилисом и кожными болезнями [7].

Обладавший глубокими знаниями, опытный фельдшер Константин Фёдорович Даниловский (1874–1926) жил с семьёй в фельдшерском пункте Вятского врачебного участка Ярославской губернии, и ни днём, ни ночью не знал покоя. Жалованье в голодные 1920-е годы выплачивалось нерегулярно, а скудный паёк состоял из нескольких фунтов гороха или зерна. Жилось К.Ф. Даниловскому трудно, а работать приходилось очень много.

Усталый и истощённый до такой степени, что его буквально шатало от ветра, шёл пешком к больным из одной деревни в другую и не ждал, когда его вызовут повторно, а приходил к больному сам. Расстояние от пункта до деревень составляло до 10–12-и вёрст. К.Ф. Даниловский лечил и больных сифилисом, дерматозами, умер от сыпного тифа [7].

Известный хирург Николай Михайлович Никольский учился в ИВМА, участвовал в русско-

турецкой войне. Будучи врачом и старшим (главным) врачом Александровской больницы Астрахани, посещал заграничные клиники, на свои средства покупал лучшие инструменты. Публиковал статьи в научных журналах, выступал на съездах.

Одним из первых в России начал вливание сальварсана больным сифилисом. Процедура была непростой и длительной: светло-жёлтый порошок из ампулы надо было высыпать в мельницу со стеклянными шариками (бусами), растворять в горячей воде, определять pH и т.д. Технике вливаний сальварсана были посвящены специальные руководства.

Удивительно скромный, душевно и внешне красивый, широкодоступный врач-человеколюбец тянулся к бедноте, к «униженным и оскорблённым». Для тяжёлых работ на пароходные пристани в те годы привозили персов-грузчиков. Тысячи этих безропотных тружеников знали и любили его, как отца. Чтобы понимать их, Н.М. Никольский изучал персидский язык, имея всегда в кармане маленький словарик [7].

В Якутии политические ссыльные врачи Я.М. Белый, М.В. Сабунаев, Р.А. Стеблин-Каменский, А. Ронбинский, И. Янковский, Н.А. Ожигов, В.Н. Катин-Ярцев, студент-медик А.А. Сипович и другие лечили больных со многими болезнями, в том числе кожными и сифилисом. Своей отзывчивостью заслужили признательность населения. О плохом содержании больных, отсутствии должного ухода и элементарных удобств в венерологической больнице Вилюйска писал Г.И. Попов (1915) [4].

Выпускник медицинского факультета Сорбонны (Париж) Эмилий Абрамович Абрамович (1864–1922) многие годы политических ссылок врачевал в Якутии и Сибири, в том числе и больных дерматозами, сифилисом. Э.А. Абрамович бодро скакал к больным верхом или трясся в самодельной двуколке. Нуждавшимся оставлял деньги «на лекарства», снабжал медикаментами, продуктами.

Пользовался громадной популярностью, люди боготворили его, называли благодетелем. При отъезде (1904) Э. А. Абрамовича с Ленских золотых приисков рабочие с жёнами и детьми несколько вёрст провожали его, передавали благодарственные записки. Их набралась пухлая папка, которой Э.А. Абрамович очень гордился и дорожил [2].

Сосланный (1894) в Якутский край врач – революционер С.И. Мицкевич (1869–1944) жил (1899–1903) и практиковал в Средне-Колымске, организовал фельдшерские пункты со стационаром, выезжал в отдалённые районы. Люди преклонялись перед его неутомимой, добродетельной энергией. После окончания срока ссылки остался ещё на один год для завершения строительства больницы для поражённых лепрой. Большой заслугой С.И. Мицкевича является ознакомление широкой общественности России с условиями жизни населения Колымского округа [3].

Бедствием якутского населения был обычай курить табак мужчинами, женщинами, детьми. Привычка передавать свою трубку или серу при жевании изо рта соседу дополняла неприглядную картину быта. С.И. Мицкевич писал, что сифилис грозил чуть ли не поголовно охватить всё население Колымского округа, являлся одним из существенных факторов вымирания населения [3].

Истинным врачом-подвижником, безгранично преданным обездоленным, отдавшим всего себя служению народу, был врач-якут из далёкого села Чурапча Прокопий Нестерович Сокольников (1865–1917). Судьба свела его с П.П. Семёновым-Тянь-Шанским и Л.Н. Толстым.

Возможно, именно П.П. Семёнов-Тянь-Шанский, привлекший П.Н. Сокольникова к участию в работе Всероссийской промышленно-художественной выставки (Нижний Новгород, 1896), помог ему осуществить заветную мечту – перевод из Императорского Томского университета в Императорский Московский университет (ИМУ).

Выпускник (1899) ИМУ, всем сердцем полюбивший Москву, П.Н. Сокольников принял единственно верное решение возвратиться в Якутию. По просьбе Л.Н. Толстого сопровождал жён и детей ссыльных духоборов в их тяжёлом пути по Сибири в Якутию к мужьям и отцам. Позже П.Н. Сокольников переписывался с Л.Н. Толстым.

Будучи участковым врачом, лечил всех обращавшихся, в том числе с широко распространёнными в Якутии сифилисом и кожными болезнями. Сталкиваясь с проявлениями ужасающей нищеты, П. Н. Сокольников деликатно одалживал деньги якобы на обновы детям, но всегда отказывался от получения долгов. Люди встречали его с радостью [2].

Работавший с воодушевлением, защитник интересов бедноты, П.Н. Сокольников страдал от несправедливого отношения и придирок начальства, унижений от тойонов (богатых якутов) и личного горя. Начальство постоянно посылало П.Н. Сокольникова на выезды и в командировки длительностью до полутора месяцев на участки других врачей, по грязи и топкой болотистой местности, на расстояния до 1300 вёрст верхом на лошади для выполнения единичных малозначительных заданий.

А в это время множество больных оставалось без помощи, зарплату врач-подвижник получал после долгой волокиты. По словам самого П.Н. Сокольникова, это было его истязанием. Русская жена в результате психического заболевания отравилась, трое детей и вторая жена погибли.

За два месяца до смерти великий труженик, тяжелобольной П.Н. Сокольников принимал

больных. Во время гражданской войны бандиты дотла сожгли прекрасное здание больницы, построенной трудами П.Н. Сокольникова, зверски убили его родных [2].

Выпускник (1915) Якутской фельдшерской школы Николай Васильевич Пинегин работал в колонии прокажённых (лепрозории) в Средне – Колымске. Самоотверженный труд принёс ему огромную популярность и любовь населения. Участвовал в боевых операциях, расстрелян белогвардейцами.

По просьбе Монгольской Народной Республики и распоряжению советского правительства в МНР работали российские врачи. Коммунист, венеролог С.М. Немой начал (12.1930) в тяжелейших условиях борьбу с катастрофически распространёнными в МНР сифилисом и кожными болезнями, организовал там первый КВД, главным врачом которого стал.

Неиссякаемая энергия, увлечённость делом, неравнодушное отношение к людям обусловили глубокое уважение населения к С.М. Немому. Во время контрреволюционного мятежа отважный врач был зверски казнён (21.05.1932): ему распороли грудь и вырвали сердце [2].

Так необходимую медицинскую помощь малоимущему населению Туркестана оказали врачи-подвижники [1, 5]. Генерал-губернатору М.Г. Черняеву женщинами-врачами Н.Н. Гундиус, А. В. Пославской и Е.Н. Мандельштам была подана (10.1882) докладная записка об устройстве амбулаторной лечебницы для местных женщин и детей, которым религия не позволяла обращаться к врачам-мужчинам.

Женщины-врачи предложили свои услуги безвозмездно, проект был утверждён (13.02.1883). Образованию лечебницы содействовал окружной военный медицинский инспектор, выпускник ИМХА (ИВМА), д. м. Иван Петрович Суворов (1828–1907 гг., Ташкент), заслуживший любовь и почитание коллег и простого народа. При открытии (4.12.1883) обратился к женщинам-врачам: «Вам, милостивые государыни, первым выпала счастливая доля согреть, успокоить, облегчить, устранить немощи, страдания и недуги наиболее слабых и беспомощных» [2, 5, с. 3].

Первой заведующей лечебницей была назначена Н.Н. Гундиус, её помощницей – А.В. Пославская, Е.Н. Мандельштам являлась сначаласверхштатной сотрудницей. После смерти Н.Н. Гундиус заведующей стала А.В. Пославская, а помощницей – Е.Н. Мандельштам. Александра Владимировна Пославская (Яковлева) была женой высокопоставленного офицера Ильи Титовича Пославского, главы туркестанских военных инженеров и археологов. Фельдшерицей состояла жена капитана татарка Биби-Латифа Мамина, а переводчицей – Биби-Гафифа Нургалиева.

Амбулатория расположилась в съёмном доме около базара в махалле Хадра. Помещение оставляло желать много лучшего. В первые годы после открытия, до приведения дорог в сносное состояние, врачи могли ездить в лечебницу только на арбах, куда поднимались по приставной лестнице. Поездки были крайне утомительными, порой «приходилось выносить такие толчки и удары на арбе, что они становились мучительными» [5, с. 9]. Консультации, простейшие операции, перевязки, водные процедуры, лекарства были бесплатными.

«Обзор десятилетней деятельности амбулаторной лечебницы для местных женщин и детей в г. Ташкенте (1883–1894 гг.) (1894) был составлен А.В. Пославской и Е.Н. Мандельштам. Большинство больных обращалось в лечебницу с проявлениями сифилиса и кожных болезней. Описания очагов поражения очень подробны, точны, выразительны. Даны языком профессионального дерматовенеролога, соответствуют описаниям больных на страницах научных журналов и монографий того времени.

Представлены экзема, псориаз, красный плоский лишай (многие формы), себорея, песь (витилиго), почесуха (зимнего типа, климактерическая, старческая), акне, туберкулёзная и красная волчанка, дерматомикозы, в том числе парша (фавус), стригущий лишай (трихофития), отрубевидный лишай, проказа (лепра), сифилис врождённый, первичный, вторичный, третичный и др.

По данным А.В. Пославской и Е.Н. Мандельштам (1894) больные паршой (фавусом) составляли (1885–1894) 35 % всех больных лечебницы. Фавус (кал) среди населения считался позорной болезнью. Среди всех болезней детей около 30 % приходилось на кожные. Больные чесоткой дети составили (1884–1893) 14 % от числа всех больных детей [5].

Росту кожных заболеваний способствовала антисанитария. Женщины из бедных слоёв населения зачастую носили единственную рубашку, нередко «кишащую паразитами» до полного сноса [5, с. 97]. Голову мыли кислым молоком, которое наносили на полчаса и более, а о чистоте тела не заботились. Врачи подчеркнули негативное влияние на течение экземы (гуш) рода занятий у женщин беднейшего населения, занимавшихся красильным ремеслом, мывших и перебиравших шерсть.

При номе (водяном раке) язвенный процесс порой принимал обширные размеры: «В одном случае разрушены были носовые отростки челюстной кости и … процесс распространился на нос и скуловую кость; в другом – со скулы перешёл на глазницу и разрушил глаз и т. п.» [5, с. 44].

Нередко табибы (знахари) с целью замаскировать пятна витилиго различными средствами вызывали на них язвы, рассчитывая получить ровный пигментный рубец, а в результате получали рубец светлый, выступающий, некрасивый. Многие больные витилиго становились отвер-

женными обществом и буквально «заживо погребёнными» в махау-кишлаках. «Пропитываются эти обитатели махау подаяниями и терпят жизнь ужасную» [5, с. 41].

Сартовской болезнью табибы ошибочно называли проявления на коже, особенно лица, различных кожных болезней (стригущего лишая, экземы, себореи, отморожения и др.), сифилиса. Табибы «растравляют её разными медикаментами», в результате чего появляется «круглый, поверхностный и довольно типичный рубец» [5, с. 53]. В последние годы XIX в. диагноз сартовской болезни почти совсем исчез из употребления.

При различных кожных болезнях население наружно применяло железный и медный купорос (куктош), фуксин. Ярко-синие кристаллы медного купороса или зелёные кристаллы железного купороса размельчали в порошок, смешивали с яичным желтком наподобие пасты.

Существовали невероятные способы самолечения язв: присыпки пережжённого войлока, золы, толчёного древесного угля, смазывание кровью свежезарезанного барана, навозом всех домашних животных (верблюда, коровы, барана, козы, ишака, лошади) и птиц, причём от каждого вида ожидались определённые результаты.

Поверх непременно накладывали обрывок газеты, смоченный слюной, иногда дополнительно – тряпку [5, с. 73]. Вощанку из лечебницы местные жители называли «китайской бумагой». Многие прикрепляли её к телу и, появляясь в лечебнице, утверждали, что «бумага очень помогла» [5, с. 73].

При кожных заболеваниях женщины – врачи применяли растворы калия перманганата, борной и карболовой кислот, ляписа, спиртовые растворы йода, молочной кислоты, дегтярную, нафталановую, Вилькинсона мази, салициловоцинковую пасту, йодоформ, растительные масла, зелёное мыло. Фавус лечили мазью с нафталином, псориаз – с хорошим эффектом каплями мышьяка внутрь.

«… больные с полным спокойствием и определённостью объявляют, что они больны сифилисом, указывая этим на чрезвычайную распространенность болезни и как бы на некоторую ея обязательность» [5 , с. 50]. «Большинство сифилиток хорошо понимают род своей болезни…, но не имеют понятия о том, что болезнь эта требует предосторожностей. Распространение сифилиса … приобрело ему такое право гражданства, о каком не приходилось слышать у других народов, а потому нет на этот счёт ни тени смущения, ни дурной, ни секретной славы» [5, с. 107].

«…лёгкое отношение это объясняется огромным распространением болезни и лёгкостью заражения при условиях быта и жизни, где живут так скученно, тесно, где едят и пьют из одной посудины, чего требует даже утончённое гостеприимство, утираются одним общим полотенцем, лакомятся (особенно дети) без малейшей брезгливости серой, переходящей изо рта в рот; где кормящая мать сплошь и рядом угощает своей грудью детей гостей или соседских и, таким образом, при полном игнорировании заразительности болезни, получаются все условия для обширного распространения сифилиса» [5, с. 107].

«Никаких мер предосторожности против заразительности сифилиса они не предпринимают, хотя сами отлично знают это свойство болезни и постоянно говорят в таком роде: заразилась от бабушки, от больной соседки и т.п. ... женщины знают, что болезнь эта часто искажает образ человеческий не хуже проказы, но каждая из них сторонится и не хочет сесть на тот стул, на котором сидела прокажённая (или песевая, приравнивая её к прокажённой), и спокойно берёт серу изо рта сифилитки и начинает жевать сама» [5, с. 50–51].

«…пути распространения сифилиса столь разнообразны, что неудивительным становится, почему болезнь никто не скрывает и мирится, как с печальной необходимостью. Особенно сильно распространён сифилис между киргизами: они заражены почти все поголовно» [5, с. 51].

«Табибы являются наиопаснейшими и главнейшими виновниками легкомысленного отношения … к распространению сифилиса» [5, с. 108]. «Не считали сифилис заразной болезнью», тогда как песь (витилиго) признавалась «теми же табибами заразительной, опасной и требующей изоляции, и, к довершению зла этих несчастных мучеников сплавляют в …лепрозории» [5, с. 108].

Подробно описана многообразная клиническая картина сифилиса. Проявления первичного периода зачастую оставались незамеченными больными. Первичный и вторичный сифилис население называло захм, а третичный – мараз. По мнению женщин-врачей врождённый сифилис являлся одной из причин большой смертности детей в раннем возрасте.

Специфическое действие ртути было хорошо известно местному населению, «но неумеренность и отсутствие разумного контроля часто вызывает отравление» [5, с. 72]. Заболевшие широко применяли киноварь, реже – сулему. Металлическую ртуть растирали в произвольном количестве с бараньим курдючным салом.

Часто наблюдались осложнения: «расшатавшиеся зубы, разрыхлённые и изъязвлённые дёсны, слюнотечение у таких больных далеко не редкость» [5, с. 107]. При разных болезнях в области половых органов женщины охотно применяли чернильные орешки (содержат таннин) и квасцы.

Детям в лечебнице назначали каломель внутрь и наружно в виде присыпок на папулы, язвы смазывали растворами ляписа. У детей старше года применяли втирания ртутной мази. При поздних проявлениях сифилиса принимали препараты йода.

Количество кроватей при амбулатории увеличилось (1905) до 4–6-и, позже (1909) – до 44. Количество посещений возросло с 48 185 за десять лет (1883–1893) до 33 000 ежегодно в начале XXв. Число пациентов с каждым годом повышалось: от 24 747 (1883–1893) за десять лет до 30700 (1907) только за один год.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова Л.В. К истории борьбы с заразными кожными болезнями и сифилисом в Туркестане (1867–1916). Вестник дерматологии. 1985. № 8. С. 75–78.
2. Белова-Рахимова Л.В., Прохоренков В.И. История венерологии, дерматологии, лепрологии России и СССР (1900–1959 гг.). – Красноярск, 2013. С. 491.
4. Попов Г.И. История медицины Верхоянского округа Якутской области. Сибирский врач. 1915. С. 43–46.
5. Пославская А.В., Мандельштам Е.Н. Обзор десятилетней деятельности амбулаторной лечебницы для местных женщин и детей в г. Ташкенте (1883–1894 гг.). Ташкент: Сыр-Дарьин. обл. стат. ком. Типо-литогр. С.И. Петухова. 1894. 128 с.
6. Трутовская В. К. Дурная болезнь, или сифилис, описание её и советы о том, как уберечься и лечиться от неё. – М., 1888.
7. Якобсон С.А. История земской хирургии в Московской губернии. Очерк по истории русской хирургии. – М.: изд-во Ком. Академии, 1930. 98 с.

К ИСТОРИИ ПЕРВОГО ОПИСАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРИХОФИТИИ ГЛАДКОЙ КОЖИ В РОССИИ – Л.В. ШТАМОВА И Я.З. ШТАМОВ. ЛЕПРОЛОГ ИЗ ТАШКЕНТА – Н.В. ШИЛОВ. ГОДЫ И СУДЬБЫ

Л.В. БЕЛОВА, С.С. АРИФОВ

Кафедра дерматовенерологии и косметологии
Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз

ХУЛОСА

РОССИЯДА ТЕРИНИ СУРУНКАЛИ ТРИХОФИТИЯСИНИ БИРИНЧИ ТАЪРИФИНИ ТАРИХИ. Л.В. ШТАМОВА И Я.З. ШТАМОВ. ТОШКЕНТДАН ЛЕПРОЛОГ Н.В. ШИЛОВ. ЙИЛЛАР ВА ТАҚДИРЛАР

Л.В. Белова, С.С. Арифов

Мақолада Россияда сурункали трихофития бўйича кам ўрганилган илмий ишлар ҳақида таҳлил қилинган, т.ф.н. доцент Л.В. Штамованинг дерматология, микология, венерология, лепрологияга қўшган ҳиссаси, Я.З. Штамовнинг Сибирдаги курортларнинг ривожланишига қўшган ҳиссаси ва Н.В. Шиловнинг лепрологияга қўшган бебаҳо ишлари кўрсатилган.

Калит сўзлар: Л.В. Штамова, Я.З. Штамов, Н.В. Шилов, А.А. Боголепов, Л.Н. Машкиллейсон, Н.П. Кузнецова, дерматология, микология, венерология, лепрология.

SUMMARY

THE FIRST DESCRIPTION OF CHRONIC SMOOTH SKIN TRICHOPHYTIA IN RUSSIA – L.V. SHTAMOVA AND Ya.Z. SHTAMOV. A LEPROLOGIST FROM TASHKENT – N.V. SHILOV. YEARS AND FATE

L.V. Belova, S.S. Arifov

The article analyzes little-studied questions about the first works on chronic trichophytia in Russia, shows the contribution of Ph.D. associate Professor L.V. Shtamova to dermatology, mycology, venereology, leprology, the contribution of Y.Z. Shtamov to the development of resorts in Siberia and the invaluable work of N.V. Shilov to leprology.

Keywords: L.V. Shtamova, Ya.Z. Shtamov, N.V. Shilov, A.A. Bogolepov, L.N. Mashkillayson, N.P. Kuznetsov, dermatology, mycology, venereology, leprology.

РЕЗЮМЕ

К ИСТОРИИ ПЕРВОГО ОПИСАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРИХОФИТИИ ГЛАДКОЙ КОЖИ В РОССИИ – Л.В. ШТАМОВА И Я.З. ШТАМОВ. ЛЕПРОЛОГ ИЗ ТАШКЕНТА – Н.В. ШИЛОВ. ГОДЫ И СУДЬБЫ

Л.В. Белова, С.С. Арифов

В статье проанализированы малоизученные научные работы, посвященные хронической трихофитии в России. В статье продемонстрирован вклад к.м.н. доцента Л.В. Штамовой в дерматологию,

микологию, венерологию и лепрологию, вклад Я.З. Штамова в развитие курортов Сибири. Показано неоценимое участие Шиловой Н.В в лепрологии.

Ключевые слова: Л.В. Штамова, Я.З. Штамов, Н.В. Шилов, А.А. Боголепов, Л.Н. Маскилсон, Н.П. Кузнецова, дерматология, микология, венерология, лепрология.

На сцене жизни неизбежна смена поколений. Уходят люди, меняются декорации, печально забвение… Годы и судьбы… Родился Яков Захарович (Янкель Схарович) Штамов в г. Бийске Томской губернии в семье рано умершего мещанина Схария Штамма.

Закончил с серебряной медалью Семипалатинскую мужскую гимназию, выпускник (1911) Императорского Томского университета (ИТомУ). Рассказывали, что в молодости Я.З. Штамов поражал жителей своими экстравагантными выходками, эпатируя публику.

Женился (1909) на слушательнице Императорского Юрьевского университета, благовоспитанной Лие Вениаминовне Кругляковской, родилась дочь Белла. Лекарь «со всеми правами и преимуществами», Я.З. Штамов работал (1911 г.) в нервно-психиатрической клинике ИТомУ, в Омске.

Возбудил ходатайство (11.1920) о реорганизации 3-го нейрохирургического военного госпиталя в Томске, ставшего областным физиотерапевтическим институтом (03.1921) [1]. Отлично оснащённый Я.З. Штамовым в годы разрухи уникальный Томский физиотерапевтический институт (ТомФИ) (Штамовский) (1921 г.) был создан по решению Сибревкома.

Начали работу стационар, поликлиника, водо- и грязелечебница. Приказом губисполкома у практиковавших на дому частных врачей реквизировали превосходную аппаратуру и передавали её Я.З. Штамову.

Пользуясь покровительством комиссаров в расширении ТомФИ, наступая на частный капитал, Я.З. Штамов присоединил соседние здания. На втором этаже в квартире № 15 роскошного розового каменного дома по ул. Р. Люксембург, 6, рядом с ТомФИ, проживала семья Штамовых.

Сам облик харизматичного Я.З. Штамова был колоритным: рослый, плечистый, румяный, с густой копной чёрных волнистых волос, неизменной улыбкой, жизнелюбивый, обаятельный, внушающий доверие, убеждённый в поставленных целях, напористый, неугомонный. С ним соглашались, предоставляли полномочия, его расположения добивались директора предприятий, влиятельные чиновники. Ему удавалось заставить говорить о себе и московских «небожителей», бывать в их кабинетах.

Стиль руководства Я.З. Штамова был авторитарным, всегда всё решал сам. Талантливый администратор, Я.З. Штамов обладал еврейской смекалистостью по поводу умелой организации и ведения хозяйства. В то время на руководящие посты назначали только коммунистов, но Я.З. Штамову до конца жизни удалось остаться беспартийным.

Был удостоен звания Героя труда (1921), одним из первых в Сибири получил (1923) высшую тогда правительственную награду – орден Трудового Красного Знамени. К характеристике Я.З. Штамова следует добавить: «Мог пройти между капелек дождя». Добивался благорасположения властей и дорожил им, использовал связи, умел показать себя, умел ждать.

В это время в клинике Томский государственный университет (Том ГУ Л.В. Штамова под руководством проф. А.А. Боголепова изучала новую разновидность трихофитии. Крупный миколог, проф. Александр Александрович Боголепов (1874–1941) был «оригиналом», со многим в науке не согласным. В далёком Томске поднял на высоту микологию, гистопатологию, описал новые виды грибов.

Ассистент (1915–1921) А.А. Боголепов был назначен зав. (1921–1930) кафедрой кожных и венерических болезней медфака ТомГУ, получил звание профессора (1926). Возглавил (1927) организованную им кафедру кожных и венерических болезней Сибирского ГИДУВ (Томск).

Первые демонстрации больных хронической трихофитией гладкой кожи у взрослых в России провела А.М. Бобович. Больных с хронической трихофитией взрослых демонстрировал в ТомГУ А.А. Боголепов, автор рукописи на эту тему (1921). Первая опубликованная работа в России по хронической трихофитии гладкой кожи с описанием её атипичной формы принадлежит Л.В. Штамовой (1924) [1, 3].

Подробно рассмотрены четыре наблюдения трихофитии, протекавшей в форме бляшечного парапсориаза. Л.В. Штамова отметила особый характер шелушения: «…едва заметные чешуйки при осмотре оказались значительно больше и массивнее при соскабливании» [3]. Была отмечена локализация пятен, их склонность к слиянию, одновременное изменение ногтей.

Необычность клинической картины заставила автора предположить в первом наблюдении о «каком-то поверхностном микозе», так как в чешуйках с очагов поражения были обнаружены споры и нити мицелия, а во втором были получены и культуры [3]. Л.В. Штамова пришла к заключению, что это поражение кожи «…является ещё не описанной в литературе разновидностью дерматомикоза трихофитии» [3]. Работа Л.В. Штамовой положила начало развитию учения о хронической трихофитии гладкой кожи.

Вместе с Л.В. Штамовой в томской клинике работали выпускники ТомГУ, ученики проф. А.А. Боголепова: врач-лаборант Б.В. Глуховцев, ассистент (1925) А. Н. Аравийский, ординатор (1928) В.Я. Некачалов. Проф. А. Н. Аравийский стал ректором (1952–1956) Сибирского ГИДУВ, зав. кафедрой (1956–1972) кожных и венерических болезней I ЛМИ (Первый СПб гос. мед. университет им. акад. И. П. Павлова).

Зав. (07.1964–1970) вновь созданной микологической клиникой (1964) ЛИАН (Ленинградского института антибиотиков) (впоследствии микологической клиникой ЛенГИДУВ), видный миколог проф. Владимир Яковлевич Некачалов (1906–1970) защитил докторскую диссертацию «Хроническая трихофития» (Л., 1963).

Его дочь – проф. Валерия Владимировна Кулага (1933 г.р.), автор работ по васкулитам кожи и по микологии. По воспоминаниям дочери, В.Я. Некачалов боготворил проф. А.А. Боголепова, однако за всё время работы у того оформить и защитить диссертацию ему не удалось. Называя В.Я. Некачалова любимым учеником, проф. А.А. Боголепов не помогал ему.

В связи с этим сама проф. В.В. Кулага не преклонялась перед проф. А.А. Боголеповым. В гостях у него была (1939) шестилетней девочкой, вместе с отцом. Проф. А.А. Боголепов поразил Валерию высоким ростом, всем обликом, она побаивалась его.

Детей у проф. А.А. Боголепова не было. Жена была музыкантом, очень привлекательной, доброй, мягкой, умной. В одной квартире с ними жила и её сестра, Любовь Борисовна Соколова, одинокая, чопорная, классическая дама из прошлого, заведовала отделением в КВД Новосибирска. Проф. А.А. Боголепов умер от осложнений после операции по поводу рака желудка.

С представителями московской микологической школы проф. В.Я. Некачалов и проф. А.Н. Аравийский были в крайне резкой конфронтации, являлись её инициаторами. Характер у проф. В.Я. Некачалова был трудным, непростым, что подтверждает сообщение нам его дочери.

Благодаря неутомимому Я.З. Штамову, ТомФИ выпускал научные сборники, проводил врачебные конференции и представлял собой громадное хозяйство. Я.З. Штамов открыл за городом огромную ферму, где содержали коров, лошадей, свиней, овец.

Из-за рубежа Я.З. Штамов выписал «ряд ценных и редких предметов медицинского оборудования» [1]. Новую аппаратуру получил из Великобритании, её доставили корабли Карской научной экспедиции.

По некоторым видам приборов ТомФИ держал пальму первенства в стране. Я.З. Штамов осуществил в своих мастерских силами подобранных им талантливых умельцев выпуск физиотерапевтических, рентгеновских аппаратов и снабжал ими учреждения Сибири.

Лечиться у Я.З. Штамова считалось и престижным, и полезным. Пациенты попадали в ТомФИ через страховые кассы, по профсоюзным путёвкам, на платной основе. По словам Я.З. Штамова, лечили большей частью рабочих и крестьян, хотя молва утверждала обратное. Я.З. Штамов умел и убеждать, и лукавить, ведь ТомФИ не мог обойтись без денежных вливаний богатых пациентов. Условия в ТомФИ называли райскими.

Совершавшего поездку по здравницам России наркома здравоохранения Н.А. Семашко, Я.З. Штамов, к удивлению окружающих, повёз (1925) в малоизвестный тогда курорт «Озеро Карачи» (1880), предвидя его блестящую перспективу.

Возродил Я.З. Штамов и пришедший в упадок курорт «Озеро Шира» (1891). В условиях жёсткого государственного регулирования проявлял чудеса коммерческой изворотливости, чему были рады и больные, и персонал, и администрация Томска.

Репутация преданного работника до какого-то времени помогала Я.З. Штамову уберечься от неумолимых «чисток» 1930-х гг., когда неугодных, по термину тех лет, «вычищали». В результате трений с партийной ячейкой и потоком доносов Я.З. Штамов был арестован и исключён (1930) из числа кандидатов в члены ВКП (б) (большевиков). Но тогда ему удалось каким-то образом уцелеть и выехать (1930) в Иркутск.

В это время из клиники ТомМИ и ТомФИ вышла статья Л.В. Штамовой «Лечение таллием грибковых поражений волосистой части головы» (1930). От окончательного суждения о целесообразности таллиевой эпиляции Л.В. Штамова предусмотрительно воздержалась [4].

Ассистент, доцент (1930–1937) II ММИ Семён (Самуил) Львович Либерман (1902–1945) после защиты докторской диссертации «Местное применение таллия при грибковых заболеваниях волосистой части головы» (1937) занял (1937–1940) кафедру кожных и венерических болезней Том МИ, продолжал упорно работать с таллием.

В ТомГУ работал крупный учёный, зав. кафедрой микробиологии проф. Павел Васильевич Бутягин (1867–1953), в том числе по серологии сифилиса. Был арестован (1931) органами НКВД по доносу, один год провёл в тюрьме, два – на поселении в Кзыл-Орде, где вёл работу по диагностике и лечению сифилиса среди местного населения.

Из крупных сибирских городов Иркутск был ближе всего к Монголии.

В составе экспедиции советских медиков в Монгольскую Народную Республику прибыл (1933) С.М. Гитман (ОГВИ, позже – ЦКВИ), автор «Библиографических указателей» русской и советской дерматологии и венерологии. Позже, уже

больной, покинутый родными, с упоением работал над ними, лёжа в постели, в квартире, заполненной книгами и журналами.

Два года в Иркутске Я.З. Штамов работал врачом, знакомился с людьми. Страстное желание организовать ФИ в Иркутске не оставляло его. По заданию Наркомздрава РСФСР (НКЗ) человек с неуёмной энергией и жаждой созидания, Я.З. Штамов организовал Иркутский ФИ (02.1932).

В газету «Власть труда» Я.З. Штамов подавал объявления о покупке у населения старинной красивой мебели, фарфоровых сервизов, зеркал, оборудования. Нужное имущество было приобретено на многие тысячи рублей. Интерьер Иркутский физиотерапевтический институт и его курортов был богатым, даже роскошным.

В состав ИрФИ хлопотами Я.З Штамова вошёл (1933) курорт «Усолье» с соляно-серными водами и лечебной грязью. Там проводилась научная работа, Х.Г. Ходос, Л.В. Штамова и другие читали лекции.

Старейший дерматолог России проф. Нина Петровна Кузнецова (28.12.1926 г.р.) (Иркутск) передала нам рассказы о Л.В. и Я.З. Штамовых матери, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ИрМИ проф. Маргариты Петровны Кузнецовой-Мациевской. Проф. Н.П. Кузнецова видела (1934–1936) Я.З. Штамова летом на курорте «Усолье», где консультировали учёные ИрМИ, в том числе автор классического, культового учебника по нервным болезням проф. Х.Г. Ходос и её мать. А о Л.В. Штамовой проф. Н.П. Кузнецовой рассказывал отчим, доцент Л.И. Юдович. Н.П. Кузнецова приступила к работе на кафедре в 1948 г.



Я.З. Штамов (в центре) с сотрудниками: справа 2-я от него – Л. В. Штамова, 1-й – врач Корнаков, слева – фтизиатр Донская. Курорт «Усолье». Август 1934 г. Из личного архива проф. Н.П. Кузнецовой. Публикуется впервые

На фотографии сотрудников курорта «Усолье» на природе в августе 1934 г. Я.З. Штамов сидит в центре, скромно одет, без галстука. Вторая справа от него – Л.В. Штамова, в белой кофточке; первый – врач Корнаков, слева – фтизиатр Донская. Стоят терапевт С. С. Тыкочинская, окулист Сотникова, гинекологи М.П. Кузнецова, А.Ф. Демидова.

По рассказам проф. Н.П. Кузнецовой, Л.В. Штамова была интеллигентной, хорошо образован-

ной, уверенной в себе, соответствовала своему влиятельному мужу, по внешности – невысокого роста, худенькая, черноволосая, гладко причёсанная, в очках, одевалась скромно.

По мнению проф. Н.П. Кузнецовой, характерной чертой Я.З. Штамова была требовательность, даже в мелочах. Квалифицированный персонал из врачей, медсестёр, технических работников подбирал сам. Учитывал не только их профессиональные качества, но и внешний вид.

По воспоминаниям доцента Л.И. Юдовича, после удачного собеседования Я.З. Штамов отказал в приёме на работу врачу только потому, что, глядя ей вслед, увидел съехавшие с центра стрелки на чулках. В те годы модными были чулки со швом посередине их задней поверхности. Однако сам Я.З. Штамов допускал небрежность и в причёске густых, непослушных волос, и в костюме.

После смерти доцента Ф.Л. Юдалевича кафедрой руководила (1935–1936 гг.) доцент Л.В. Штамова, вела кожный приём в Иркутском ОКВД. Была научным руководителем (1932–1940 гг.) и зав. бюро консультантов Иркутского лепрозория.

Необыкновенно удивительным человеком, беззаветно преданным профессии, посвятившим всю свою жизнь служению больным лепрой, был Николай Васильевич Шилов (1900–1962). Родился он в Санкт-Петербургской губернии, с. Путилово в религиозной крестьянской семье. Отец Василий Федорович, переехав в Санкт-Петербург, работал по обслуживанию царской кухни. Ездил в Крым с царской семьей, был запечатлён с ними на фотографическом снимке. Студент Военно-Медицинской Академии (ВМА) Н.В. Шилов не скрывал своих православных убеждений, что вызывало недовольство администрации.



Н.В. Шилов (1900–1962)

По окончании ВМА человеколюбивый Н.В. Шилов на вопрос преподавателей ответил, что на поле боя будет оказывать срочную первую помощь наиболее нуждающемуся, даже неприятелю. Его исключили (1920) из ВМА, поместили в «Кресты». После освобождения епископ благословил Николая Васильевича на поездку в Ташкент. Выпускник медфака Средне-Азиатского университета (САГУ, Ташкент, 1927 г.) Н.В. Шилов, следуя своим убеждениям помогать наиболее нуждавшимся, стал лепрологом.

Был главным врачом (06.1928–07.1929) лепрозория «Крутые ручьи», затем (08.1929–05.1934) – Казахского лепрозория (1929). Некоторые больные присутствовали на утренней молитве Н.В. Шилова. По доносу прибыла Комиссия НКЗ СССР. Однако никаких обещанных наказаний из НКЗ СССР не поступило. Очевидно, там не нашли врача, который согласился бы поехать под Кзыл-Орду в бесплодную полупустыню, заросшую колючим кустарником, с постоянными ветрами с густой пылью, и там вместо Н.В. Шилова опекать больных лепрой.

Клинический, а затем эпидотдел Иркутского лепрозория возглавил (06.1934–12.1960) Н.В. Шилов. Не работал в дни религиозных праздников, компенсируя пропуски сверхурочной работой в другие дни. Николай Васильевич обследовал на лепру всю зону обслуживания Иркутского лепрозория – районы Сибири и Дальнего Востока. Исследовал древнее поселение больных лепрой на острове Замогой озера Байкал. Замогой обходили стороной все суда. Там веками оставляли на произвол судьбы больных лепрой. В работе экспедиции и противолепрозных отрядов (1960) в Якутскую АССР участвовали Н.В. Шилов с коллегами. Статьи Н.В. Шилова с соавт. были посвящены результатам сульфонотерапии (1961), дифференциальной диагностике лепры (1967), лечению и диспансерному наблюдению больных лепрой в Сибири (1962).

Упорядочил архив Иркутского лепрозория, для сохранности сведений ввёл двойные записи в историях болезни и в книге приёма и учёта больных. Современники отмечали исключительную преданность делу, необычайную скромность, трудолюбие, душевность, благородство Н.В. Шилова. Умного и талантливого врача считали образцом выполнения врачебного долга. Для больных Николай Васильевич был самым близким человеком.

В статье «Лепра половых органов мужчин» (1935) Л.В. Штамова, М.А. Акулин сообщили о нахождении возбудителей в соке простаты и в семенной жидкости. В это время доцент Л.В. Штамова собирала материал для монографии «Половая лепра».

Работа Л.В. Штамовой «Гистопатология кожи кроликов при бессимптомной диссеминации бледной спирохеты» (1935) вышла из Объединённого государственного дермато-венерологического института им. В.М. Броннера (ОГВИ) (с 1938 г. – ЦКВИ) [5].

Был сделан вывод: «Кожа кроликов-сифилитиков, здоровая на вид (клинически), дававшая

положительную прививку, гистопатологически не обнаруживает специфических изменений» [5]. Л.В. Штамова сделала «предположение о существовании у возбудителя сифилиса каких-то других неспирохетных форм жизни» [5].

По совокупности научных работ Л.В. Штамовой была присвоена учёная степень кандидата медицинских наук (1935). Но защитить докторскую диссертацию ей не удалось. Волна репрессий накрыла СССР. Арестованного (22.07.1937) ночью Я.З. Штамова обвиняли в проведении диверсионной деятельности в составе группы. О муже с той поры, как его увёз «черный ворон», Л.В. Штамова ничего не знала.

Два года жила надеждой, пыталась добиться известий. «Мои хождения по начальству, мои мольбы о выдаче умершего, чтоб похоронить его и хотя б иногда приходить погоревать на могилу, ни к чему не привели» – вспоминала она в письме к З.Д. Сапожниковой. «Ваш муж умер», – всё, чем от меня отделались…» [1, с. 305].

Как было на самом деле, стало известно лишь полвека спустя. Согласно архивной справке, Я.З. Штамов покончил жизнь самоубийством через повешение ночью 28.12.1939 г. в камере тюрьмы при УНКВД Иркутской области. Был похоронен (9.01.1939) на Маратовском кладбище [1].

После переезда (1940) в Москву доцент Л.В. Штамова работала в ЦКВИ у проф. Л.Н. Машкиллейсона. Разрабатывала вопросы лечения околораневых поражений кожи, привела «Данные работы кожного кабинета Архангельского областного туберкулёзного диспансера за период 1942–1943 гг.» (1944), подготовила информационные материалы ЦКВИ «Особенности течения туберкулёза кожи в военное время» (1945) [6, 7].

Работу о роли витаминов при кожных болезнях выполнили Л.Н. Машкиллейсон, Е.Б. Беньямович, Е.И. Кричевская, Л.В. Штамова (1945) [2]. Лечение парапсориаза внутримышечным введением никотиновой кислоты проф. Л.Н. Машкиллейсон называл способом Л.В. Штамовой [1].

И дерматовенерологов коснулось обжигающее дыхание послевоенных репрессий. Их апофеозом было печально знаменитое «дело врачей» (09. 1952–03.1953). Через арест и следствие прошёл зам. директора по научной работе (1943–1953) ЦКВИ проф. Л.Н. Машкиллейсон, был отстранён от работы. Л.В. Штамову также уволили.

Корифей советской дерматологии проф. Л.Н. Машкиллейсон (1898–1964), один из лучших дерматологов своего времени, с 55-и лет до скоропостижной смерти в возрасте 66-и лет был лишь консультантом (с 1953г.) в Центральной поликлинике МПС (железнодорожной поликлинике) с занятостью всего лишь один раз в неделю! В гостеприимном доме Машкиллейсонов бывали профессора и артисты, поэты, художники.

Жившую в Москве вместе с дочерью – врачом Л.В. Штамову, отыскала в середине 1970-х гг. врач-рентгенолог ТомФИ З.Д. Сапожникова. Завязалась переписка, но сохранилось лишь несколько писем, из которых мало что можно узнать. Лия Вениаминовна жаловалась на хвори, в её 85-летнем возрасте вполне объяснимые, с теплотой отзывалась о Томске.

Писала, что «живёт воспоминаниями», однако подробностей избегала и скупо отзывалась о муже, уклончиво представляя его «юным мечтателем», не решаясь выразить свою боль в связи с репрессиями 1930-х и 1950-х гг. [1, с. 305]. Опасаясь за будущее дочери, Л.В. Штамова боялась написать лишнее. Вся эта тяжёлая, трагическая история потрясла её настолько, что ощущение растерянности сохранилось на всю жизнь. За отсутствием состава преступления Я.З. Штамов был реабилитирован (1959) посмертно.

Жестокий, бурный, яростный, драматичный XX век ломал и калечил судьбы людей. Но жизнь продолжается, и память о замечательных врачах сохраняется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова-Рахимова Л.В., Прохоренков В.И. История дерматологии, венерологии, лепрологии России и СССР (1900–1959). – Красноярск. 2013. С. 491.
2. Машкиллейсон Л.Н., Беньямович Е.Б., Кричевская Е.И., Штамова Л.В. Роль витаминов в патогенезе и лечении кожных заболеваний. Вестник венерологии и дерматологии. 1945. № 2. С. 40–46.
3. Штамова Л.В. Трихофития кожи в форме парапсориазис en plaques. Венерология и дерматология. 1924. № 5. С. 11–16.
4. Штамова Л.В. Лечение таллием грибковых поражений волосистой части головы. Рус. вестн. дерматол. 1930. Т. VIII. № 2. С. 162–165.
5. Штамова Л.В. Гистопатология кожи кроликов при бессимптомной диссеминации бледной спирохеты. Сов. вестн. венерол. и дерматол. 1935; № 6. С. 590–595.
6. Штамова Л.В. Данные работы кожного кабинета Архангельского областного туберкулёзного диспансера за период 1942–1943 гг. Вопр. эксперимент. и клинич. дермато-венерол. Архангельский ГМИ. Архангельск. 1944. № 1. С. 8–14.
7 Штамова Л.В. Особенности течения туберкулёза кожи в военное время. Информац. материалы ЦКВИ. – М., 1945.

ХРОНИКА

ОТЧЕТ
О ПРОВЕДЕНИИ VIII СЪЕЗДА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ УЗБЕКИСТАНА

(7–8 октября 2022 года, г. Ташкент)

У.Ю. САБИРОВ, А.Ш. ИНОЯТОВ, А.И. ИСМАГИЛОВ, Ж.Б. МУЛЛАХАНОВ

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

8 съезд дерматовенерологов и косметологов Узбекистана проходил 7–8 октября 2022 г. в гостинице Imternational Hotel Tashkent в 3 залах – «Амир Темур», «Хрустальный» и «Самарканд».

Организаторами конференции явились Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии, Ассоциация дерматовенерологов Узбекистана и International Society of Dermatology.

Научные направления конференции: кожные и венерические болезни, эстетическая медицина.

На съезде приняли участие свыше 850 делегатов из различных регионов Узбекистана, 73 делегата из дальнего и ближнего зарубежья (США – 4; Казахстан – 31, Израиль – 2, Таджикистан – 3, Румыния – 1, Киргизстан – 4, Великобритания – 1, Турция – 1, Индия – 1, Россия – 14, Белоруссия – 3, Германия – 2, Испания – 1, Дания – 1, Пакистан – 1, Южная Корея – 2, Азербайджан – 1), а также магистры, клинические ординаторы и студенты.

С приветственным словом к участникам съезда обратился заместитель Министра Республики Узбекистан, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз, профессор Сабиров У.Ю., а также Президент International Society of Dermatology профессор Nellie Konnikov.

Всего в ходе работы съезда состоялось 1 пленарное и 17 секционных заседаний, на которых было представлено более 200 докладов на актуальные темы, касающиеся диагностики и лечения дерматозов, инфекций, передающихся половым путем, косметологических недостатков кожи и ее придатков, а также затрагивающие междисциплинарные проблемы.

В рамках съезда состоялся Конкурс молодых ученых дерматовенерологов и косметологов. По итогам конкурса были определены три победителя, которым были вручены денежные призы.

Первое место получил аспирант Обидов Сардор (Узбекистан) с докладом «Клинико-морфологическая характеристика трофических язв кожи и оптимизация методов терапии».

Второе место получил магистр Даиров Е.К. (Казахстан) с докладом «Кожные проявления COVID-19 в Казахстане».

Третье место получила аспирант Аюбова Н.М. (Узбекистан) с докладом «Этиопатогенетические аспекты актинического кератоза».

Также профессор Nellie Konnikov от имени International Society of Dermatology 3 участникам было предоставлено бесплатное членство в этом обществе Самарходжаева И., Мавлянова З. (Узбекистан) и Муханова Л. (Казахстан).

По итогам съезда был выпущен сборник научных трудов, в котором было опубликовано 186 тезиса.

Заседания, начинались вовремя, доклады обсуждались активно.

Во время проведения съезда работала выставка медицинского оборудования, косметических средств и фармацевтических препаратов, в которой приняли участие 46 компаний.

Во время проведения съезда были даны интервью для средств массовой информации (телевидение, радио, газеты и др.).

ОТЧЕТ О ПРОВЕДЕНИИ ПРОЕКТА WORLD SKIN HEALTH DAY, ПРОВЕДЕННОГО СОВМЕСТНО С OF THE INTERNATIONAL LEAGUE OF DERMATOLOGICAL SOCIETIES (ILDS) AND THE INTERNATIONAL SOCIETY OF DERMATOLOGY (ISD)

(29 августа 2019 г., г. Ташкент, Узбекистан)

6 октября 2022 г. при поддержке International League of Dermatological Societies (ILDS) and the International Society of Dermatology (ISD) в городе Ташкенте сотрудниками Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, членами Ассоциации дерматовенерологов Республики Узбекистан и волонтерами в крупном торговом центре «Riviera Mall» был проведен социальный проект World Skin Health Day.

Данный проект был организован на территории Узбекистана уже во второй раз и был направлен на пропаганду здорового образа жизни, осмотра населения для выявления дерматологических заболеваний, а также для информирования людей о профилактике дерматозов и пропаганде здорового образа жизни среди населения. Было осмотрено и проконсультировано более 180 лиц, у которых наблюдались проблемы с кожей.

В ходе проекта врачи-дерматовенерологи и волонтеры провели беседы по уходу за кожей, а для посетителей ТРЦ были проведены мастер-классы по уходу за кожей в условиях повышенной солнечной инсоляции.

Были розданы информационные брошюры, где пациентам в доступной форме рассказано о кожных заболеваниях, методах диагностики и лечения, особенностях профилактики и местах, куда они могут обратиться со своими проблемами.