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

№ 2 / 2023 (58)

ТАШКЕНТ 2023

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 00.07.2023. Формат $60 \times 84^{1}/_{8}$.
Печать офсетная. Усл. п.л. 15,0 + 1,0 вклейка. Тираж 150. Заказ № 000.

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

У.Ю. Сабиров, И.У. Хамраева, И.Т. Карабаева, А.Ш. Иноятов. Перспективы и возможности терапии буллезного эпидермолиза в мире (Обзорная статья) 5

Ф.В. Азимова, К.Ш. Курбанова. Современный взгляд на патогенез андрогенной алопеции 10

А.Б. Рахматов, Ю.А. Алимухамедова. Молекулярно-генетические исследования у больных онихомикозами 15

Ш.З. Мавлянова, Э.В. Колдарова, М.А. Кодирова, А.И. Исмагилов , С.З. Обидов, Ж.Б. Муллаханов. Роль С реактивного белка в дерматологии 18

Ф.Ш. Хамидов, Д.З. Мамарасулова. Меланома: Таргет терапия 29

А.У. Мирзаев, А.Б. Рахматов, Т.У. Исокулов, К.К. Рахматов, А.А. Мирзаева. Методология определения критериев оценки качества жизни пациентов в медицине 35

ОБМЕН ОПЫТОМ

А.Б. Рахматов, А.Ж. Утаев. Перспективность использования лазерных технологий в лечении онихомикозов 41

Ш.З. Мавлянова, Н.Дж. Икрамова, Н.Я. Мадрахимова, Ю.А. Алимухамедова, И.А. Самарходжаева. Клинико-микробиологическая характеристика зооантропанозной трихофитии в Сурхандарьинской области и инновации в лечении 47

Э.Х. Эшбоев, О.С. Имамов, Ш.Х. Махмудов, Н.Д. Джумаев, И.Н. Абдувахитова, Г.Ш. Тохтаев. Патоген дерматофит замбуруғларнинг культурал диагностикаси 51

Ш.З. Мавлянова, Ш.Ш. Хонходжаев, М.Р. Максудов. Клинико-микробиологическая и морфологическая характеристика атопического дерматита 58

С.С. Агзамходжаева, Б.С. Азизов, Т.Р. Хегай, К.Г. Дё, Н. Раимходжаева. Изучение роли полиморфизма генов системы гемостаза в механизмах развития розацеа 62

Ф.Ш. Хамидов, Л.М. Алиев, М.З. Хамидова, Н. Насриддинова. Склеродермия. Дерматологик индекслар 67

Г.Б. Пягай, Б.Т. Таджибаев, К.К. Юлдашев, Л.Ф. Золотаревская, Ш.Х. Ахатова. Оптимизация диагностики актинического кератоза на уровне кожно-венерологических диспансеров 71

Ш.З. Мавлянова, К.Э. Хакимов, Ш.Ш. Хонходжаев, А.У. Бурхонов. Сурхондарё вилоятида яшовчи беморларда атопик дерматитнинг клиник кечиши оғирлик даражасини баҳолашнинг дастурий ташхисоти 74

Ш.Т. Ганиева. Течение грибковых заболеваний у детей 78

Ш.З. Мавлянова, Р.С. Хикматов, Ш.Н. Мирзакулова, А.Р. Шакаров. К результатам программной диагностики атопического дерматита у больных, проживающие в Бухарской области 81

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

У.Ю. Сабиров, К.А. Юлдашев, Ж.Р. Турдиев. Кўп миқдорли кенг Бушке-Левенштейн кондиломалари 86

А.Б. Рахматов, С.Ш. Бегимкулов, И.А. Самарходжаева. Синдром Элерса-Данлоса: клинический случай в дерматологии 88

М.И. Абдуллаев, Д.Ж. Набиева, Н.Н. Ахмедгалиева. Случай микоза стоп у больной в реабилитационном этапе после коронавирусной инфекции 94

Ш.З. Мавлянова, А.И. Исмагилов, М.С. Мутавалиев, Ш.Т. Ганиева, О.В. Соаткулова. Клинический случай ксеродерма пигментная 97

А.Ш. Иноятов, М.М. Джаббаров, А.Б. Рахматов Н.А. Мустанов. Случай атрофической формы красного плоского лишая 100

А.Б. Рахматов, Д.С. Джалилов, А.А. Абдурашидов. Случай наследственного трансградиентного кератоза 103

Э.Х. Саиткулов. Клинический случай туберозного склероза 106

А.Б. Рахматов, Ш.Х. Махмудов, И.Т. Насриддинов. Случай порокератоза Мибелли 112

ХРОНИКА

А.Б. Рахматов, А.А. Коваленко, Н.А. Расулова. Информация. О проведенном «V Международном Конгрессе Подологии» (31 мая 2023 г., г. Ташкент) 114

А.Б. Рахматов, М.К. Халдарбеков. Информация. О проведенной Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и лечении наследственных заболеваний кожи» (16 июня 2023 г., г. Ташкент) 116

ЮБИЛЕИ

К 70-летию со дня рождения Акрама Баратовича Рахматова 119

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 616.529.1-08-035(100)

ПЕРСПЕКТИВЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА В МИРЕ (Обзорная статья)

У.Ю. САБИРОВ, И.У. ХАМРАЕВА, И.Т. КАРАБАЕВА, А.Ш. ИНОЯТОВ

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

ХУЛОСА

ДУНЁДА ЕПИДЕРМОЛИЗ БУЛЛОСА ТЕРАПИЯСИНИНГ ИСТИҚБОЛЛАРИ ВА ИМКОНИЯТЛАРИ (Шарҳ мақоласи)

У.Ю. Сабиров, И.У. Хамраева, И.Т. Карабаева, А.Ш. Иноятов

Сўнгги ўн йил ичида епидемолиз буллосасининг турли шакллари билан боғлиқ бўлган турли хил бирламчи ва иккиламчи патологияларни даволаш усулларини баҳолаш учун рўйхатдан ўтган клиник синовлар сони кескин ошди (>70 клиник синов). Улар ген терапиясига олдинги ёндашувларни оптималлаштириш, генларни таҳрирлашнинг янги технологияларини кашф етиш ва ривожлантириш, шунингдек, епидермолиз буллоса билан боғлиқ ушбу асоратларнинг табиати асосидаги молекуляр ва ҳужайра механизмлари ҳақидаги тушунчамизни кенгайтиришдаги ютуқларни акс еттиради.

Дори воситаларини қайта жойлаштириш асосан устувор вазифа еди, чунки мавжуд фармакологик ва хавфсизлик маълумотларидан фойдаланиш клиник синовларнинг енг тезкор ва тежамкор усулини ва агар муваффақиятли бўлса, ушбу дориларни сотиш учун авторизацияни англатади. Епидермолиз буллоса каби ноёб касалликларни даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқишни янада қўллаб-қувватлаш учун Европа дорилар агентлигининг (EMA) етим касалликларини аниқлаш дастури каби бир нечта дастурлар ишга туширилди.

Калит сўзлар: епидермолиз буллоса, ситокинлар, интерлейкинлар, иммунопатогенез, иммунотерапия, ситокин терапияси, мезенхимал ҳужайралар, моноклонал антикорлар, яллиғланиш.

SUMMARY

PROSPECTS AND POSSIBILITIES OF EPIDERMOLYSIS BULLOSA THERAPY IN THE WORLD (Review article)

U.Yu. Sabirov, I.U. Khamraeva, I.T. Karabayeva, A.Sh. Inoyatov

Over the past decade, the number of clinical trials registered to evaluate treatment methods for various primary and secondary pathologies associated with various forms of epidemolysis bullosa has increased dramatically (>70 clinical trials). They reflect progress in optimizing previous approaches to gene therapy, the discovery and advancement of new gene editing technologies, as well as the expansion of our understanding of the molecular and cellular mechanisms underlying the nature of these complications associated with epidermolysis bullosa.

Repositioning of drugs was largely a priority, since the use of existing pharmacological and safety data represents the fastest and most cost-effective way to clinical trials and, if successful, to authorization for the sale of these drugs. To further support the development of new treatment options for rare diseases, such as epidermolysis bullosa, several programs have been launched, such as the Orphan Disease Detection program of the European Medicines Agency (EMA).

Keywords: epidermolysis bullosa, cytokines, interleukins, immunopathogenesis, immunotherapy, cytokine therapy, mesenchymal cells, monoclonal antibodies, inflammation.

РЕЗЮМЕ

ПЕРСПЕКТИВЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА В МИРЕ (Обзорная статья)

У.Ю. Сабиров, И.У. Хамраева, И.Т. Карабаева, А.Ш. Иноятов

За последнее десятилетие количество клинических испытаний, зарегистрированных для оценки методов лечения различных первичных и вторичных патологий, связанных с различными формами

буллезного эпидемолиза, резко возросло (>70 клинических испытаний). Они отражают прогресс в оптимизации предыдущих подходов к генной терапии, открытие и продвижение новых технологий редактирования генов, а также расширение нашего понимания молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе природы этих осложнений, связанных с буллезным эпидермолизом.

Репозиционирование лекарств было в значительной степени приоритетным, поскольку использование существующих фармакологических данных и данных о безопасности представляет собой самый быстрый и экономичный путь к клиническим испытаниям и, в случае успеха, к разрешению на продажу этих препаратов. Для дальнейшей поддержки разработки новых вариантов терапии редких заболеваний, таких как буллезный эпидермолиз, было запущено несколько программ, таких как программа определения орфанных заболеваний Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA).

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз, цитокины, интерлейкины, иммунопатогенез, иммунотерапия, цитокиновая терапия, мезенхимальные клетки, моноклональные антитела, воспаление.

Актуальность темы. Сегодня во всем мире более 500 000 человек страдают буллезным эпидермолизом (БЭ), которые можно разделить на четыре основные группы [2, 5, 9, 13, 16]. Выявлены в основном доминантно наследуемые мутации в генах, кодирующих кератин 5, 14 и плектин, которые приводят к простому БЭ, связанному с образованием внутриэпидермальных пузырей. Так, мутации в генах, кодирующих ламинин-332, коллаген XVII типа или интегрин-α6β4, являются основными причинами узловой формы БЭ, который характеризуется разделением тканей в пределах прозрачной пластинки зоны базальной мембраны. В свою очередь, тяжелый дистрофический вариант БЭ обусловлен исключительно мутациями в генеCOL7A1, кодирующий коллаген типа VII, что приводит к разделению тканей в субламинарной плотной пластинке [12, 14, 17, 20, 23].

Так, сегодня терапевтические мишени при БЭ и разрабатываемые стратегии борьбы с ними представляет собой редкое наследственное заболевание, связанное с хрупкостью кожи, характеризующееся образованием волдырей и ран. При тяжелых подтипах заболевания раны перерождаются в опухоли. Описаны различные терапевтические стратегии, нацеленные на важные аспекты заболевания [19, 21].

Несмотря на достижения в нашем понимании спектра патологий, связанных с различными подтипами БЭ, системное лечение все еще недостижимо. Однако растущее число проводимых испытаний отражает значительный прогресс в клинических исследованиях, включая стратегии по исправлению и/или модулированию аберрантных молекул и механизмов, лежащих в основе этого разрушительного заболевания [7, 9, 13, 16, 17].

Заметные различия между типами БЭ и многочисленными подтипами делают разработку методов лечения сложной задачей, поскольку как межподтиповые, так и межиндивидуальные различия требуют разработки более персонализированных методов лечения [7, 11, 13, 19, 21, 24].

Основные осложнения БЭ варьируются от зуда и боли до предрасположенности к хронизации раны и развитию опухоли, при этом молекулярные факторы происходят из различных источников, включая различные типы клеток, ассоциированных с тканью, компоненты матрикса, а также воспалительные явления [3, 8, 13, 23, 25]. Большинство этих сопутствующих заболеваний сами по себе не являются уникальными для БЭ, поэтому перепрофилирование клинически одобренных методов лечения таких симптомов представляет собой привлекательный путь для более быстрого одобрения на рынке этих соединений для лечения БЭ. Кроме того, новые данные, полученные при изучении этих распространенных состояний, могут быть использованы для направления разработки терапии БЭ. Тем не менее, строгая оценка безопасности в этой конкретной, уязвимой группе пациентов является оправданной для любого терапевтического кандидата.

В настоящее время стратегии замены генов, которые используют вирусные векторы для введения полноразмерных копий кДНК дикого типа пораженного гена в клетки кожи пациентов [7,15,24,26], продвинулись дальше всего в клинических испытаниях. Однако эта стратегия основана на геномной интеграции трансгена для достижения долгосрочного восстановления функции гена, что сопряжено с низким риском геномной токсичности из-за инсерционного мутагенеза, который может привести к развитию опухоли, как показано для Х-сцепленного тяжелого комбинированного иммунодефицита [5, 14, 17, 23, 26].

В целом кожная генная терапия имеет то преимущество, что пересаженные участки кожи легко контролировать, а развивающиеся опухоли легко обнаруживаются и быстро удаляются. До сих пор трансплантация генетически скорректированных кожных трансплантатов представляла собой наиболее благоприятный подход из-за ограниченного числа вирусных векторов, пригодных для в естественных условиях таргетинг [14, 15, 16, 21].

У большинства пациентов можно было обнаружить улучшенное заживление ран и точное отложение коллагена типа VII в регенерированной коже. Однако, экспрессия трансгена со временем значительно снизилась [11, 18]. Возможные причины этого включают размерCOL7A1кДНК (~9

т.п.н.), случайный характер вирусных интеграций или посттранскрипционная дерегуляция посредством аберрантного сплайсинга [5, 13, 17, 23]. Следовательно, генная терапия laminin-332, вероятно, восстанавливает активность YAP, позволяя поддерживать пул эпидермальных стволовых клеток [3, 7, 15, 19]. Таким образом, в то время как эти клинические испытания при БЭ демонстрируют потенциал терапии на основе замещения генов, они также показывают различную терапевтическую эффективность, которую можно ожидать для различных типов БЭ, потенциально зависящую от биологии соответствующего пораженного матриксного белка.

Существует так называемая стратегии редактирования генов при буллезном эпидермолизе. Платформы редактирования генов, основанные на программируемых нуклеазах, развивались быстрыми темпами, так что коррекция любого гена теперь возможна, по крайней мере, теоретически. По своей сути дизайнерские нуклеазы состоят из ДНК-эндонуклеаз, таких как нуклеазы с цинковыми пальцами (ZNF), эффекторных нуклеаз, подобных активаторам транскрипции (TALEN), и кластеризованных коротких палиндромных повторов с регулярными интервалами (CRISPR) / CRISPR-ассоциированный белок 9 (Cas9), которые направляются к специфическим интересующим локусам ДНК, где они генерируют двухцепочечные разрывы (DSB) и запускают активацию механизмов репарации ДНК [3, 4, 9, 13, 24]. Наиболее частый путь репарации, называемый негомологичным путем соединения концов (NHEJ), основан на введении небольших вставок и делеций (инделей) в сайте DSB [5, 11], которые можно использовать для инактивации генов, несущих доминантно-негативные миссенс-мутации [3, 15, 16, 22], или для рефрейминга генов, несущих патогенные мутации сдвига рамки считывания [8, 16].

Более того, существует терапия буллезного эпидермолиза на основе РНК. Многообещающая стратегия на основе РНК для восстановления экспрессии функциональных белков при БЭ основана на использовании антисмысловых олигонуклеотидов (AOH) для специфического нокдауна генов или их модификации посредством интерференции сплайсинга [2, 6, 20, 24]. AON обычно представляют собой короткие фрагменты модифицированной ДНК или РНК, которые в случае модуляции сплайсинга гибридизуются с элементами сплайсинга, например, акцепторный сайт сплайсинга или энхансеры) внутри экзона-мишени в рамке вовремя сплайсинга пре-мРНК, тем самым маскируя его от аппарата сплайсинга и приводя к его исключению из зрелого транскрипта. Таким образом, укороченный белок, несущий внутрирамочную делецию одного или нескольких экзонов, транслируется с нового транскрипта. В последнее десятилетие AON-опосредованная модуляция сплайсинга была успешно применена в кератиноцитах DEB для пропуска внутрикадровых клеток [1, 4, 8, 13, 16, 24].

Также имеет место быть белковой и клеточной терапии буллезного эпидермолиза. Стратегии замещения белка недавно применялись в доклинических исследованиях RDEB. Местная или внутривенная инъекция рекомбинантного коллагена VII типа приводила к его возвращению к дермально-эпидермальному соединению и способствовала заживлению ран [5, 16]. Другим терапевтическим вариантом для RDEB является введение аллогенных фибробластов, экспрессирующих коллаген типа VII, в заживающие раны RDEB. В частности, при внутрикожном введении аллогенных фибробластов терапия приводила к значительному уменьшению площади раны по сравнению со стандартной терапией через 2 и 12 недель лечения [3, 13, 18, 25, 26].

Существует еще и стратегии сквозного чтения при буллезном эпидермолизе. Стратегии считывания преждевременного стоп-кодона (PTC) основаны на агентах, которые позволяют включать случайную аминокислоту в положение PTC в мРНК. В зависимости от важности исходной аминокислоты для функции белка, а также влияния введенной аминокислоты нанапримерсворачивание белка, стабильность и посттрансляционный процессинг, сквозная терапия PTC может привести к синтезу функционального полноразмерного белка. Было показано, что эта стратегия осуществима в клетках, происходящих из RDEB [6, 7, 25, 26]. Коган и др. обрабатывали клеточные линии кератиноцитов RDEB и фибробласты RDEB, несущие мутации PTC, аминогликозидами генетицином, гентамицином и паромомицином. Полноразмерный коллаген VII типа точно синтезировался и секретировался дозозависимым и устойчивым образом, что подчеркивает терапевтический потенциал подходов сквозного считывания PTC у пациентов с РДЭБ [6, 15]. Это привело к клиническому испытанию для оценки безопасности и эффективности местного и внутрикожного лечения гентамицином у 5 пациентов с RDEB с нонсенс-мутациями. Применение привело к индуцированной экспрессии коллагена типа VII и образованию якорных фибрилл в дермально-эпидермальном соединении обработанных участков кожи с улучшением состояния раны. закрытие и уменьшение образования волдырей [13, 15]. Однако токсичность, связанная с длительным применением аминогликозидов, в настоящее время препятствует их широкому клиническому применению для этих целей. В качестве альтернативы было продемонстрировано, что одобренный FDA противовоспалительный препарат амлексанокс индуцирует экспрессию полноразмерного коллагена VII типа. Тем не менее, одной только усиленной сквозной трансляции недоста-

точно для достижения правильной функции, и, вероятно, необходимо подтвердить точное отложение белка в зоне базальной мембраны для каждой мутации PTC. Подобно упомянутым исследованиям RDEB, аминогликозид гентамицин был недавно применен к кератиноцитам JEB, несущим различные нонсенс-мутации в пределах ЯГНЕНОК3 ген [6, 16]. В результате авторы добились сквозного считывания PTC, что привело к синтезу и секреции соответствующего белка ламининовой цепи, а также к восстановлению сборки ламинина-332 [5, 16]. Тем не менее, необходимы будущие исследования для решения текущих вопросов, касающихся подходов, основанных на прочтении, таких как токсичность и биодоступность применяемых соединений и их взаимодействие в обработанных клетках и организмах.

Таким образом, многочисленные стратегии воздействия на генетическую причину БЭ, а также облегчение осложнений, связанных с заболеванием, находятся в стадии интенсивного изучения. Они действуют на различных уровнях, от генов и генных продуктов до клеточных путей, тканевых процессов и системных событий. Хотя у каждой стратегии есть свои преимущества и проблемы, все они имеют общую цель – значительно улучшить качество жизни пациентов.

Ну и конечно наиболее интересным для нас фактом являются иммунологические аспекты этиотропной терапии. Иммунологическая толерантность к собственным антигенам является результатом центральных и периферических механизмов толерантности. Центральная толерантность в тимусе приводит либо к отрицательному отбору аутореактивных Т-клеток, либо к развитию аутоспецифических супрессорных регуляторных Т-клеток, оба из которых требуют экспрессии и представления аутоантигенов развивающимся тимоцитам. Кроме того, различные периферические механизмы толерантности защищают организм от вредных реакций на собственные ткани. К ним относятся анатомическая секвестрация аутоантигенов, делеция периферических аутореактивных лимфоцитов, развитие функциональной невосприимчивости лимфоцитов (анергии) и действие регуляторных Т-клеток [7, 15, 19, 20, 24].

Основной риск для пациентов, особенно у тех, у кого полностью отсутствует экспрессия пораженного белка, заключается в том, что этот белок отсутствует в репертуаре аутоантигенов, представленных во время установления центральной толерантности. Поскольку целью этиотропной терапии является восстановление отсутствующего белка или репарация дефектного (напримерусеченный), они включают в себя неотъемлемый риск индукции неблагоприятной иммунной реактивности против восстановленного белка дикого типа, по крайней мере, части которого будут распознаны пациентами как чужеродные. По этим причинам только пациенты с остаточной экспрессией EB-ассоциированного белка на сегодняшний день были включены в испытания генной терапии [3, 6, 19, 23]. Несмотря на это, у некоторых участников сообщалось о транзиторных циркулирующих антителах, реагирующих на продукт генной коррекции, а также о связанных с тканями антителах, отложившихся в трансплантате [9,12]. Однако они не коррелировали с отторжением трансплантата. Кроме того, явление, называемое распространением эпитопа, теоретически может возникать у пациентов, у которых возникает иммунная реакция на продукт генной коррекции, что приводит к аутоиммунитету против эндогенного мутировавшего/остаточного белка, присутствующего во всех эпителиальных тканях организма. Эта системная иммунная реакция, вероятно, будет проявляться в виде пузырей внутри трансплантата, а также в виде ухудшения образования пузырей дистальнее трансплантата. Таким образом, мониторинг иммунологических показателей (например, образование специфических антител) и диффузное новое образование волдырей у участников исследования оправдано. В то время как детальные иммунологические исследования все еще в значительной степени отсутствуют, результаты предполагают, что генная заместительная терапия ex vivo является безопасным терапевтическим подходом для пациентов, у которых отсутствует ранее существовавшая иммунная реактивность и экспрессируется остаточный белок. Тем не менее, будущие испытания должны также включать пациентов без какой-либо остаточной экспрессии белка, которые часто демонстрируют более тяжелый фенотип и у которых, вероятно, не существует предсуществующей толерантности для предотвращения неблагоприятных иммунных реакций на продукт коррекции гена. Для достижения этой цели необходимы дальнейшие исследования, чтобы использовать механизмы периферической иммунной толерантности для контроля реакции на неоантигены в коже.

Таким образом, в выводах мы можем сказать, что за последнее десятилетие количество клинических испытаний, зарегистрированных для оценки методов лечения различных первичных и вторичных патологий, связанных с различными формами БЭ, резко возросло (>70 клинических испытаний). Они отражают прогресс в оптимизации предыдущих подходов к генной терапии, открытие и продвижение новых технологий редактирования генов, а также расширение нашего понимания молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе природы этих осложнений, связанных с БЭ. Репозиционирование лекарств было в значительной степени приоритетным, поскольку использование существующих фармакологических данных и данных о безопасности представляет собой самый быстрый и экономич-

ный путь к клиническим испытаниям и, в случае успеха, к разрешению на продажу БЭ. Для дальнейшей поддержки разработки новых вариантов терапии редких заболеваний, таких как БЭ, было запущено несколько программ, таких как программа определения орфанных заболеваний Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA).

ЛИТЕРАТУРА

1. Avale M.E., Rodriguez-Martin T., Gallo J.M. Trans-splicing correction of tau isoform imbalance in a mouse model of tau mis-splicing. Hum Mol Genet. 2013. Vol. 22(13). P. 2603–2611.
2. Atanasova V.S., Jiang Q., Prisco M., Gruber C., Pinon Hofbauer J., Chen M., et al. Amlexanox Enhances Premature Termination Codon Read-Through in COL7A1 and Expression of Full Length Type VII Collagen: Potential Therapy for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. J Invest Dermatol. 2017. Vol. 137(9). P. 1842–1849.
3. Aushev M., Koller U., Mussolino C., Cathomen T., Reichelt J. Traceless Targeting and Isolation of Gene-Edited Immortalized Keratinocytes from Epidermolysis Bullosa Simplex Patients. Mol Ther Methods Clin Dev. 2017. Vol. 6. P. 112–123.
4. Bauer J.W., Koller J., Murauer E.M., De Rosa L., Enzo E., Carulli S, et al. Closure of a Large Chronic Wound through Transplantation of Gene-Corrected Epidermal Stem Cells. J Invest Dermatol. 2017. Vol. 137(3). P. 778–781.
5. Benati D., Miselli F., Cocchiarella F., Patrizi C., Carretero M., Baldassarri S., et al. CRISPR/Cas9-Mediated In Situ Correction of LAMB3 Gene in Keratinocytes Derived from a Junctional Epidermolysis Bullosa Patient. Mol. Ther. 2018. Vol. 26. P. 2592–2603.
6. Bremer J., Bornert O., Nystrom A., Gostynski A., Jonkman M.F., Aartsma-Rus A., et al. Antisense Oligonucleotide-mediated Exon Skipping as a Systemic Therapeutic Approach for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. Mol Ther Nucleic Acids. 2016. Vol. 5(10). e379.
7. Condorelli A.G., Dellambra E., Logli E., Zambruno G., Castiglia D. Epidermolysis Bullosa-Associated Squamous Cell Carcinoma: From Pathogenesis to Therapeutic Perspectives. Int J Mol Sci. 2019. Vol. 20(22).
8. De Rosa L., Carulli S., Cocchiarella F., Quaglino D., Enzo E., Franchini E., et al. Long-term stability and safety of transgenic cultured epidermal stem cells in gene therapy of junctional epidermolysis bullosa. Stem Cell Reports. 2014. Vol. 2(1). P. 1–8.
9. Fine J.D., Johnson L.B., Weiner M., Li K.P., Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986–2006. J Am Acad Dermatol. 2009. Vol. 60(2). P. 203–211.
10. Has C., Bauer JW, Bodemer C., Bolling M.C., Bruckner-Tuderman L., Diem A., et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. Br J Dermatol. 2020. Vol. 183(4). P. 614–627.
11. Hirsch T., Rothoeft T., Teig N., Bauer J.W., Pellegrini G., De Rosa L., et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. Nature. 2017. Vol. 551(7680). P. 327–332.
12. Kocher T., Peking P., Klausegger A., Murauer E.M., Hofbauer J.P., Wally V., et al. Cut and Paste: Efficient Homology-Directed Repair of a Dominant Negative KRT14 Mutation via CRISPR/Cas9 Nickases. Mol Ther. 2017. Vol. 25(11). P. 2585–2598.
13. Kocher T., Wagner R.N., Klausegger A., Guttmann-Gruber C., Hainzl S., Bauer J.W., et al. Improved Double-Nicking Strategies for COL7A1-Editing by Homologous Recombination. Mol Ther Nucleic Acids. 2019. Vol. 18. P. 496–507.
14. Liemberger B., Pinon Hofbauer J., Wally V., Arzt C., Hainzl S., Kocher T., et al. RNA Trans-Splicing Modulation via Antisense Molecule Interference. Int J Mol Sci. 2018. Vol. 19(3).
15. Lwin S.M., Syed F., Di W.L., Kadiyirire T., Liu L., Guy A., et al. Safety and early efficacy outcomes for lentiviral fibroblast gene therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. JCI Insight. 2019. Vol. 4(11).
16. Mavilio F., Pellegrini G., Ferrari S., Di Nunzio F., Di Iorio E., Recchia A, et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. Nat Med. 2006. Vol. 12(12). P. 1397–1402.
17. Peking P, Breitenbach JS, Ablinger M, Muss WH, Poetschke FJ, Kocher T, et al. An ex vivo RNA trans-splicing strategy to correct human generalized severe epidermolysis bullosa simplex. Br J Dermatol. 2019. Vol. 180(1). P. 141–148.
18. Georgiadis C., Syed F., Petrova A., Abdul-Wahab A., Lwin S.M., Farzaneh F., et al. Lentiviral Engineered Fibroblasts Expressing Codon-Optimized COL7A1 Restore Anchoring Fibrils in RDEB. J Invest Dermatol. 2016. Vol. 136(1). P. 284–292.
19. Goto M., Sawamura D., Nishie W., Sakai K., McMillan J.R., Akiyama M., et al. Targeted skipping of a single exon harboring a premature termination codon mutation: implications and potential for gene correction therapy for selective dystrophic epidermolysis bullosa patients. J Invest Dermatol. 2006. Vol. 126(12). P. 2614–2620.

20. Takashima S., Shinkuma S., Fujita Y., Nomura T., Ujiie H., Natsuga K., et al. Efficient Gene Reframing Therapy for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa with CRISPR/Cas9. J Invest Dermatol. 2019. Vol. 139(8). P. 1711–1721 e4.
21. Tockner B., Kocher T., Hainzl S., Reichelt J., Bauer J.W., Koller U., et al. Construction and validation of an RNA trans-splicing molecule suitable to repair a large number of COL7A1 mutations. Gene Ther. 2016. Vol. 23(11). P. 775–784.
22. Turczynski S., Titeux M., Pironon N., Hovnanian A. Antisense-mediated exon skipping to reframe transcripts. Methods Mol Biol. 2012. Vol. 867. P. 221–238.
23. Shinkuma S., Guo Z., Christiano A.M. Site-specific genome editing for correction of induced pluripotent stem cells derived from dominant dystrophic epidermolysis bullosa. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016. Vol. 113(20). P. 5676–5681.
24. Jackow J., Guo Z., Hansen C., Abaci H.E., Doucet Y.S., Shin J.U., et al. CRISPR/Cas9-based targeted genome editing for correction of recessive dystrophic epidermolysis bullosa using iPS cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019.
25. Woodley D.T., Wang X., Amir M., Hwang B., Remington J., Hou Y., et al. Intravenously injected recombinant human type VII collagen homes to skin wounds and restores skin integrity of dystrophic epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol. 2013. Vol. 133(7). P. 1910–1913.
26. Woodley D.T., Cogan J., Hou Y., Lyu C., Marinkovich M.P., Keene D., et al. Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. J Clin Invest. 2017. Vol. 127(8). P. 3028–3038.

УДК: 616.594.14-092

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ

Ф.В. АЗИМОВА, К.Ш. КУРБАНОВА

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

ХУЛОСА

АНДРОГЕННЕТИК АЛОПЕЦИЯ ПАТОГЕНЕЗИГА ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАР

Ф.В. Азимова, К.Ш. Курбонова

Соч тўкилиши билан оғриган беморларда психологик муаммолар нисбатан кўпроқ учрайди: бунга мисол қилиб беморларнинг 30% умумий популяцияга караганда юқори даражадаги депрессияга мойил бўлиб, 75% эса ташвиш ҳиссидан безовта бўлади. Соч тўкилишидан безовталик бемор руҳий ҳолатига салбий таъсир этиб қолмай, кучли эмоционал азоб беради ва беморнинг шахсий ҳаёти, ижтимоий ва иш билан боғлиқ муаммолар келиб чиқишига сабаб бўлади. Замонавий адабиётлар шарҳида бутун дунё миқёсидаги олимлар андроген соч тўкилишида ҳужайравий даволашга доир сўнгги қилган ишлар маълумотлар куриб чиқилган.

Калит сўзлар: алопеция, ЁТУХ, ўсиш омиллари.

SUMMARY

A MODERN VIEW ON THE PATHOGENESIS OF ANDROGENIC ALOPECIA

F.V. Azimova, K.Sh. Kurbonova

People with androgenetic alopecia are more likely to experience psychological disorders: 30% of patients have a higher level of depression than in the general population, 75% have a high level of anxiety. The experience of alopecia is psychologically damaging, causes intense emotional distress, and results in personal, social, and work-related problems for patients. The review of modern literature will consider the work of scientists from around the world to improve modern methods of treatment of androgenetic alopecia based on cell therapy.

Keywords: alopecia, ADSC, growth factors.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ

Ф.В. Азимова, К.Ш. Курбонова

Пациенты с выпадением волос испытывают различные психологические расстройства, снижающие качество жизни: у 30% пациентов уровень депрессии выше, чем в популяции, у 75% – высокий уровень тревоги. Психологический ущерб у пациентов вызывает сильные эмоциональные страдания и приводит к личным, социальным и связанным с работой проблемам. В обзоре современной литера-

туры будут рассматриваться работы ученых стран мира по исследованию новых патогенетических механизмов развития андрогенной алопеции и совершенствованию современных методов лечения на основе клеточной терапии.

Ключевые слова: алопеция, СКЖТ, факторы роста.

Всё более значимой проблемой в дерматологии и современной эстетической медицине становится андрогенная алопеция – прогрессирующее выпадение волос, вызванное действием андрогенов на волосяной фолликул, развивающееся, как правило, у лиц с наследственной предрасположенностью (Костиленко Ю.П., Тихонова О.А.). Из всех видов алопеции 40% приходится на долю андрогенной алопеции.

Ключевыми звеньями патогенеза андрогенной аллопеции являются повышенная чувствительность андрогеновых рецепторов волосяных фолликул к андрогенам, локальное тканевое нарушение метаболизма андрогенов, а также эндокринные нарушения, приводящие к избыточному содержанию в тканях организма андрогенов. Наследственность при андрогенной аллопеции полигенная и большей частью наследуется через Х хромосому – локус 20р 11. Некоторые исследования предоставляют противоположные данные – у 81,5% сыновей с генотипом АА отцы также страдали андрогенной алопецией, что свидетельствовало в пользу аутосомно-доминантного типа наследования (McElwee., Jerry Shapiro).

У лиц женского пола развитие и течение андрогенной алопеции зависит большей частью от показателей андрогенов в крови и тогда формируется гиперандрогения, дисменорея, угревая сыпь, себорейный дерматит. Нарушение регуляции в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечник-яичники приводит к соответствующим гормональным нарушениям при этом имеются четкие клинические проявления (Сабиров У.Ю., Азимова Ф.В.).

Некоторые авторы выделяют в качестве отдельного патогенетического звена микровоспалительный процесс в области волосяного фолликула. В ходе проведения микроскопических исследований был выявлен инфильтрат, состоящий из Т-клеток и макрофагов, в зонах прогрессирующей алопеции. Происхождение микровоспаления не вполне ясно. Вероятно, в его основе лежит колонизация данной области такими микроорганизмами, как Propionibacterium sp., Staphylococcus sp., Malassezia sp., а воспалительный процесс является ответной реакцией на продуцируемые ими токсины или антигенные детерминанты. В итоге процессы воспаления приводят к перифолликулярному фиброзу (Рук А., Даубер Р.).

Основная причина андрогенной алопеции связана с дигидротестероном, который отрицательно влияет на дермальные сосочки и переводит их в стадию телогена. Дигидротестостерон (ДГТ) образуется из тестостерона в тканях-мишенях при участии фермента 5α-редуктазы. ДГТ может оказаться в клетках волосяного сосочка и в результате трансформации сульфата дигидроэпиандростерона (ДЭАС-С) в дигидроэпиандростерон (ДЭАС), а затем в ДГТ под влиянием фермент-стероидной сульфатазы. Образование рецепторного комплекса происходит в случае, если волосы находятся в анагене или телогене, имеются необходимые для этого факторы (глутатион и дисульфид-конвертирующий фермент) [14]. После образования связи гормона с рецептором, образованный комплекс перемещается в ядро клетки и стимулирует экспрессию генов, кодирующих цитокины и факторы роста, которые управляют ростом и дифференцировкой клеток матрикса волосяной луковицы, в результате чего ускоряется фаза роста волос (анаген), волос преждевременно входит в фазу покоя (телоген), наблюдаются миниатюризированные, атрофические фолликулы. Учитывая важное значение сосудистой системы сосочка и ее изменений во время цикла развития волоса, становится понятен вклад сосудисто-эндотелиального и тромбоцитарного факторов роста в пролонгацию анагенной фазы [10].

С развитием современной науки такие как тканевая инженерия, регенеративная медицина, биотехнология открываются новые горизонты для изучения патогенеза болезней, а так же новые подходы к лечению многих заболеваний. Благодаря ряду уникальных свойств и, в частности, способности дифференцироваться в различные типы клеток соединительной ткани, мезенхимальные стволовые клетки (МСК) привлекают пристальное внимание исследователей. Эти свойства определяют перспективность применения МСК в биотехнологии и регенеративной медицине. В настоящее время большинство работ посвящено изучению свойств МСК, выделенных из костного мозга. В строме жировой ткани также обнаружены популяции стромальных стволовых/прогениторных клеток с мультилинейным потенциалом дифференцировки. Стромальные клетки жировой ткани обладают схожим с МСК костного мозга иммунофенотипом и способностью к мультилинейной дифференцировке. Поэтому особую нишу в регенеративной медицине заняли стволовые клетки жировой ткани, применение которых не только эффективно, но и достаточно просто.

Жировая ткань (ЖТ) – особая разновидность соединительных тканей со специальными свойствами, в которой основной объём занимают жировые клетки – адипоциты. Между адипоцитами располагаются ретикулярные и эластические волокна, гистиоциты, лаброциты (тучные клетки). В некоторых местах рыхлой неоформлен-

ной соединительной ткани липоциты могут располагаться поодиночке среди других клеток и межклеточного вещества. На высокую обменную активность жировой ткани указывает большое количество дегидрогеназ, дегидрирующих жирные кислоты. Жировая ткань широко распространена в организме и составляет в норме около 15–20% массы тела у мужчин и порядка 20–25% – у женщин [5].

В эмбриогенезе ЖТ развивается из мезенхимы; наиболее ранним предшественником адипоцитов служат малодифференцированные фибробластоподобные клетки, лежащие по ходу мелких кровеносных сосудов. Они превращаются в преадипоциты, которые прекращают деление и постепенно преобразуются в адипоциты. В ходе дифференцировки в цитоплазме преадипоцитов появляются ферменты, ответственные за синтез липидов (главным маркером этого превращения служит липопротеиновая липаза), и скопления гликогена, а позднее (к третьему месяцу внутриутробной жизни) в цитоплазме образуются мелкие липидные капли. В дальнейшем мелкие капли сливаются друг с другом, образуя одну крупную каплю, смещающую остальную часть цитоплазмы и ядро к периферии. Клетки утрачивают и отростки и приобретают сферическую форму; щелевые соединения между ними исчезают. Белая жировая ткань обладает способностью динамично развиваться, увеличиваясь в объеме на протяжении всей жизни человека. Жировая ткань, помимо адипоцитов, имеет в своем составе «стромально-васкулярную фракцию» (СВФ), которая включает несколько клеточных типов – эндотелиальные, гладкомышечные и стромальные клетки, а также перициты, которые, по разным данным, претендуют на роль стволовых и прогениторных популяций, обладающих свойством мультипотентности. Все эти клеточные типы могут быть выделены из жировой ткани (чаще всего из липоаспирата) в тех же условиях, что и ММСК из костного мозга. СКЖТ обладают несколькими важными метаболическими свойствами, которые предполагают их потенциальную положительную роль в регенерации волос. Важнейшей функцией СКЖТ является продукция и секреция факторов роста, которые активируют соседние клетки. Эти факторы роста включают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (bFGF).

- VEGF – Улучшает перифолликулярную васкуляризацию, что приводит к увеличению размеров волосяного фолликула.
- HGF – Задерживает переход от анагена к телогену, обладает свойством легкой индукции анагена, способствует росту волосяного фолликула и удлиняет длину волос.
- PDGF – Вызывает и поддерживает фазу анагена цикла роста волос.
- bFGF – Определяет переход волоса из фазы телогена в анаген.

Экспрессия этих мощных факторов роста позволяет СКЖТ обладать ангиогенной способностью и способностью индуцировать неоваскуляризацию тканей, что показывает, что СКЖТ могут вносить вклад в макроокружение с обильным кровоснабжением волосковых клеток для регенерации волосяных фолликулов. СКЖТ также обладают иммуномодулирующим и иммунодепрессивным действием благодаря прямому межклеточному взаимодействию или профилю секретируемых цитокинов, таких как простагландин E2 (PGE2), СКЖТ и их секретомы опосредуют различные регенеративные эффекты кожи, такие как заживление ран, антиоксидантная защита, разглаживание морщин и отбеливание [12].

Клетки-предшественники адипоцитов также называют преадипоцитами или стволовые клетки жировой ткани, в зависимости от их способности дифференцироваться только в адипоциты или в дополнительные типы клеток, такие как остеобласты и хондроциты [13]. На самом деле, многочисленные исследования показали, что регенеративный цикл волосяного фолликула, индуцируемый фолликулярными стволовыми клетками, тесно связан с жировой тканью и клетками линии адипоцитов. Например, толщина внутрикожного слоя адипоцитов в активном цикле волосяного фолликула (анагене) значительно увеличивается по сравнению с толщиной слоя в фазе покоя цикла волосяного фолликула [17].

Клетки линии адипоцитов на разных стадиях выполняют разные функции, участвующие в развитии кожи и волосяных фолликулов. Функциональный анализ клеток линии адипоцитов у мышей с дефектами адипогенеза и в экспериментах по трансплантации показал, что незрелые клетки адипоцитов необходимы и достаточны для активации фолликулярных стволовых клеток. Данные показали, что клетки-предшественники адипоцитов необходимы для активации эпидермальных стволовых клеток кожи. Эти исследования подчеркнули важность клеток линии адипоцитов как нишевых клеток в отдельных тканях. В частности, Festa et al. сообщили, что клетки жировой ткани, включая зрелые адипоциты и преадипоциты, были определены как клетки ниши кожи, которые регулируют активность стволовых клеток волосяного фолликула. Зрелые адипоциты, в отличие от преадипоцитов, оказывают негативное влияние на пролиферацию клеток волосяных фолликулов. Количество клеток-предшественников адипоцитов меняется в зависимости от цикла роста волос: количество клеток достигает пика в коже во время активации фолликулярных стволовых клеток (анаген) и уменьшается на стадии катагена [16].

Misago N и др, изучали влияние жировых клеток (т.е. адипоцитов) на пролиферацию и дифференцировку органоидных клеток волосяных фолликулов в трехмерной системе культивирования коллагенового геля. Они обнаружили, что рост эпителиальных клеток волосяных фолликулов отчетливо ингибируется совместным культивированием с жировыми клетками, расположенными близко друг к другу, и что морфологически органоидные волосяные фолликулы имеют округлый контур, как волосяные фолликулы кожи. Жировые клетки будут обладать способностью ингибировать пролиферацию волосяных фолликулов, проникающих глубоко в дерму, с развитием волос или циклов роста волос [20].

Plikus MV и др, считают, после прорастания волосяного фолликула вниз в подкожно-жировую клетчатку формируется новая волосяная луковица с последующей дифференцировкой. Это кажется убедительным физиологическим доказательством того, что жировые клетки обладают способностью ускорять дифференцировку волосяных фолликулов. Так же они доказали, что во время цикла волосяного покрова зрелые внутрикожные адипоциты экспрессировали информационную РНК BMP2 (мРНК), которая была ингибирующим сигналом для активации клеток. Активация стволовых клеток волосяных фолликулов подвергалась воздействию макроокружения окружающей дермы [21].

Festa et al. сообщили, что клетки жировой линии, включая зрелые адипоциты и преадипоциты, были определены как клетки ниши кожи, которые регулируют активность стволовых клеток волосяного фолликула. Количество клеток-предшественников адипоцитов меняется в зависимости от цикла роста волос: количество клеток достигает пика в коже во время активации фолликулярных стволовых клеток (анаген) и уменьшается на стадии катагена [28].

Shigeki Sugi и др. обнаружили, что мышиные ADS-клетки обладают высокой эндогенной экспрессией факторов, участвующих в самообновлении, таких как FGF2, TGFβ1, фибронектин-1, витронектин, активин A и LIF, которые относительно сопоставимы с MEF и более высоки по экспрессии, чем другие типы клеток в большинстве случаев. случаи. Клетки ADS человека также экспрессируют более высокие уровни FGF2, TGFβ1, фибронектина-1, витронектина и активина A, чем большинство других клеточных линий, включая HFF [29].

Адипоциты интересны не только как источники факторов роста, но и как источники сигнальных путей. Костные морфогенные белки и пути Wnt/β-catenin являются двумя важными путями, участвующими в макроокружении адипоцитов вне фолликула для роста волос. Пликус и др. обнаружили, что цикличность BMP во внутрикожной жировой ткани не коррелирует с цикличностью β-catenin в волосяном фолликуле. Они также обнаружили, что некоторые ингибиторы Wnt, Dkk1 и Sfrp4, могут ингибировать активацию стволовых клеток волос. Межфолликулярная макросреда также может индуцировать повторный вход в анаген за счет высвобождения активатора тромбоцитарного фактора роста (PDGFA) клетками-предшественниками адипоцитов, расположенными в межфолликулярной дермальной области. Отсутствие клеток-предшественников адипоцитов приводило к дефектам активации выпуклых стволовых клеток у мышей с нулевым Ebf1; этот дефект устраняется трансплантацией клеток-предшественников адипоцитов. Эти данные подтверждают, что ось жир/фолликул важна для цикла регенерации волос [30, 31].

Таким образом, стволовые клетки жировой ткани играют большую роль в регенерации клеток волосяного фолликула. Факторы роста, цитокины, которые секретируют СКЖТ, непосредственно влияют на сигнальные пути, стимулирующие волосяные фолликулы. Учитывая возможности СКЖТ, их возможно использовать в лечении многих заболеваний, в частности, в области трихологии при терапии андрогенной алопеции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П., Мяделяц О.Д., Тихоновская И.В. Алопеция. – Москва. 2000.
2. Азимова Ф.В., Закиров Р.Р, Абдурашидов А.А, Нурматова И.Б., Мавлянова З.Н.. Современный взгляд на этиопатогенез и терапию андрогенной аллопеции // Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2020. №4. С. 14–21.
3. Арифов С.С. Клиническая дерматология и венерология. Атлас – Т.: «Voris-nashriyot». 2008. 346 с.
4. Берштейн Л.М. Влияние возраста на соотношение содержания жира в теле с площадью поверхности тела. Физиология человека (1981). № 7(2). С. 360–362.
5. Веремеев А.В., Болгарин Р.Н., Петкова М.А., Кац Н., Нестеренко В.Г. Стромально-васкулярная фракция жировой ткани как альтернативный источник клеточного материала для регенеративной медицины // Научный журнал «Гены и Клетки». 2016.
6. Леденцова С.С. Современные возможности решения проблем роста и выпадения – волос // Журнал «Врач» 7–2022.
7. Овчаренко Ю.С. Андрогенная алопеция // Вестник трихологии. Интернет-журнал союза трихологов. 2019.

8. Сабиров У.Ю., Азимова Ф.В., Ходжаева Н.В., Иноятов А.Ш., Шорахметов Ш.Ш. Андрогенная алопеция. Трансплантация волос. Монография. 2018.
9. Сербина И.М. Современные представления об андрогенетичнской алопециии // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2010. С. 1–2.
10. Blumeyer A., Tosti A., Messenger A., Reygagne P., Del Marmol V., Spuls P.I., et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. // J Dtsch Dermatol Ges 2011. Vol. 9. P. S1-57.
11. Bray G.A. Medical consequences of obesity. // J Clin Endocrinol Metab. 2004.
12. Dani C., Billon N. Adipocyte precursors: developmental origins, self-renewal, and plasticity. In: Symonds M.E. (ed.) // Adipose tissue biology. London: Springer. 2012. P. 1–16.
13. Diani A.R., Mulholland M.J., Shull K.L., Kubicek M.F., Johnson G.A., Schostarez H.J. et al. Hair growth effects of oral administration of finasteride, a steroid 5 alpha-reductase inhibitor, alone and in combination with topical minoxidil in the balding stumptail macaque. // J Clin Endocrinol Metab 1992. Vol. 74. P. 345–350.
14. Feroze Kaliyadan, Ajit Nambiar, Sundeep Vijayaraghavan. Androgenetic alopecia: an update// Indian Journal Dermatology and Venereology 2013. Vol. 79(5). P. 613–625.
15. Festa E., Fretz J., Berry R., et al. Adipocyte lineage cells contribute to the skin stem cell niche to drive hair cycling // Cell 2011. Vol. 146. P. 761–771.
16. Hansen L.S., Coggle J.E., Wells J., et al. The influence of the hair cycle on the thickness of mouse skin // Anat Rec 1984. Vol. 210. P. 569–573.
17. Jinyan Wu, Quyang Yang, Sainan Wu, Ruoyue Yuan, Xiansheng Zhao, Yue Li, Wenyu Wu, и Ningwen Zhu. Therapeutic applications of adipose cell-free derivatives: a review // Stem Cell Research Therapy. 2020. Jul. 22.
18. Katz A.J., Llull R., Hedrick M.H., Futrell J.W. Emerging approaches to the tissue engineering of fat // Clin Plast Surg. 1999.
19. Misago N., Toda S., Sugihara H., et al. Proliferation and differentiation of organoid hair follicle cells co-cultured with fat cells in collagen gel matrix culture // Br J Dermatol. 1998. Vol. 139. P. 40–48.
20. Ramdasi S., Tiwari S.K. Growth factors and cytokines secreted in conditioned media by mesenchymal stem cells-promising possible therapeutic approach for hair regeneration // J Stem Cells. 2016. Vol. 11. P. 201–211.
21. Plikus M.V., Mayer J.A., de la, Cruz D., et al. Cyclic dermal BMP signaling regulates stem cell activation during hair regeneration // Nature. 2008. Vol. 451. P. 340–344.
22. Shin H.S., Won C.H., Lee S.H., Kwon O.S., Kim K.H., Eun H.C. Efficacy of 5% minoxidil versus combined 5% minoxidil and 0.01% tretinoin for male pattern hair loss: A randomized, double-blind, comparative clinical trial // Am J Clin Dermatol 2007. Vol. 8. P. 285–290.
23. Tak Y.J., Lee S.Y., Cho A.R., Kim Y.S. A randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical study of hair regeneration using adipose-derived stem cell constituent extract in androgenetic alopecia // STEM CELLS Transl Med. 2020. Vol. 9. P. 839–849.
24. Orfanos C.E., Vogels L. Local therapy of androgenetic alopecia with 17 alpha-estradiol. A controlled, randomized double-blind study // Dermatologica. 1980. Vol. 161. P. 124–132.
25. Yanqiao Li, Guangxing Wang, Qian Wang, Yun Zhang, Lei Cui, and Xin Huang· Exosomes Secreted from Adipose-Derived Stem Cells Are a Potential Treatment Agent for Immune-Mediated Alopecia // Journal Immunol Res. 2022 Feb 3.
26. Jong M.C., Gijbels M.J., Dahlmans V.E., et al. Hyperlipidemia and cutaneous abnormalities in transgenic mice overexpressing human apolipoprotein C1. // J Clin Invest. 1998. Vol. 101. P. 145–152.
27. Stone S.J., Myers H.M., Watkins S.M., et al. Lipopenia and skin barrier abnormalities in DGAT2-deficient mice // J Biol Chem. 2004. 279.
28. Festa E., Fretz J., Berry R., et al. Adipocyte lineage cells contribute to the skin stem cell niche to drive hair cycling. Cell 2011. Vol. 146. P. 761–771.
29. Shigeki Sugii, a, b, 1 Yasuyuki Kida, b, 1 Teruhisa Kawamura,b,c Jotaro Suzuki. Human and mouse adipose-derived cells support feeder-independent induction of pluripotent stem cells // Proc Natl Acad Sci USA. 2010 Feb 23.
30. Jahoda C.A., Christiano A.M. Niche crosstalk: intercellular signals at the hair follicle // Cell 2011. Vol. 146. P. 678–681.
31. Chen C.C., Chuong C.M. Multi-layered environmental regulation on the homeostasis of stem cells: the saga of hair growth and alopecia // J Dermatol Sci 2012. Vol. 66. P. 3–11.

УДК: 616.596-07-08

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ОНИХОМИКОЗАМИ

А.Б. РАХМАТОВ, Ю.А. АЛИМУХАМЕДОВА

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

ХУЛОСА

ОНИХОМИКОЗ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ТЕКШИРУВЛАР

А.Б. Рахматов, Ю.А. Алимухамедова

Онихомикоз билан оғриган беморларда ПЗР-диагностикаси ўтказилди, бу ўз навбатида турли замбуруғларни, ҳаттоки агитцисмонларни аниқлайди ва даво муолажаларини ўтказиш режасида ўзига яраша қийинчиликларни юзага келтирди.

Калит сўзлар: онихомикозлар, ПЗР-диагностика, даволаш.

SUMMARY

MOLECULAR AND GENETIC INVESTIGATIONS IN THE PATIENTS WITH ONYCHOMYCOSIS

A.B. Rakhmatov, U.A. Alimukhamedova

The patients with onychomycosis underwent PCR diagnosis allowing to define various fungi including yeast that induces some difficulty for treatment organization.

Keywords: onychomycosis, PCR diagnosis, treatment.

РЕЗЮМЕ

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ОНИХОМИКОЗАМИ

А.Б. Рахматов, Ю.А. Алимухамедова

У больных онихомикозами проведена ПЦР-диагностика, позволившая выделить различные грибы, включая и дрожжевые, что создает определенные сложности в плане проведения лечения.

Ключевые слова: онихомикозы, ПЦР-диагностика, лечение.

По данным ВОЗ, каждый пятый житель планеты страдает грибковыми заболеваниями кожи и ее придатков. Наиболее распространены дерматомикозы (онихомикозы), когда происходит поражение грибами ногтевых пластин кистей и стоп. При этом число таких пациентов во всем мире ежегодно увеличивается [5–8].

По данным многочисленных авторов в 90% всех случаев возбудителем заболевания является антропофильный дерматомицет Tr. rubrum [5, 7]. Остальные дерматомицеты также могут вызывать онихомикозы. Tr.mentagrophytes v.interdigitale встречается среди возбудителей онихомикозов кистей и стоп в 7–10% случаев. Дрожжи и микромицеты (плесени), обнаруживаемые в ногтевых пластинках у иммунокомпетентных больных должны рассматриваться как условно-патогенная флора. Следует указать, что проведение микробиологических (культуральных) исследований при поражении ногтевых пластин весьма затруднено, в связи с чем и разрабатываются новые, технологические методы диагностики грибковой инфекции, включая такие как иммунологические и молекулярные [2, 9–12].

Иммунологическая диагностика основана на обнаружении антигенов возбудителя в крови или иных биологических жидкостях, т.е. частиц возбудителя в локализациях, в норме стерильных. Серологическая диагностика – разновидность иммунологической диагностики, позволяющая выявлять в крови антитела к компонентам клетки возбудителя. Особенностью иммунологических методов диагностики является то, что серийные наборы антител или антигенных диагностикумов разработаны специально для нескольких наиболее распространенных возбудителей (кандидоза, криптококкоза, аспергиллеза, малассезиоза и др.) [10, 13]. В серологической и иммунологической диагностике традиционно используются такие методы, как реакция иммунодиффузии, связывание комплемента, иммуноэлектрофореза. В последние годы стандартным методом является иммуноферментный анализ (ИФА). Ни один из традиционных или новых методов иммунодиагностики не являются совершенными и обладают различными недостатками (малая чувствительность и специфичность, появление перекрестных реакций). С помощью иммунодиагностики возможна оценка эффективности проведенного лечения [4].

Наиболее ожидаемые результаты внедрения молекулярно-генетических методов – это, во-

первых, обнаружение генетического материала любых грибов, включая таких как Cryptococcus, Candida, Aspergillus в стерильных биосубстратах, например, в крови или спинномозговой жидкости, и, во-вторых, обнаружение облигатно-патогенных грибов в любых субстратах. В то время как методики генодиагностики оппортунистических и эндемических глубоких микозов находятся стадии разработки, в отношении наиболее массовых и контагиозных грибковых инфекций человека достигнуты определенные успехи. В настоящее время разработана генодиагностика таких грибковых заболеваний как мукормикоз [9], аспергиллез [10], микроспории [11, 12] и других. Постепенно данная методика внедряется и для диагностики онихомикозов, которыми страдают миллионы людей на планете [1, 3, 8]. Первые исследования в данном направлении были осуществлены в 90-х года XX века. Для этого было необходимо провести геносистематику дерматофитов, составить таксономию семейства Arthrodermataceae, видовой состав родов Trichophyton и Microsporum. Одной из первой попыток создать метод для клинической диагностики онихомикозов являлась работа Machouart-Dubach M. et al., указавшая на возможность быстрой дифференциации между видами дерматофитов и других грибов с использованием ПЦР-RFLP (методика, в ходе которой продукты ПЦР-амплификации обрабатываются специфическими ферментами-эндонуклеазами). Авторами был использован ген, кодирующий гипервариабельный домен V4 малой субъединицы рибосомы 18S, последовательности были взяты для 9 видов дерматофитов, 2 видов Scytalidium и еще 6 плесневых и 2 дрожжевых грибов, и на этой основе изготовлены наборы праймеров и методика для их обработки в ходе RFLP. Всего было изучено 75 клинических образцов от больных дерматомикозами и в 74 случаях результат исследования совпал с данными культивирования. Несмотря на то, что процесс ПЦР-RFLP у авторов занял 24 часа, сама технология RFLP доступна в немногих медицинских лабораториях мира (обычно в судебной медицине), требует особых организационных мероприятий и весьма трудоемка. Кроме того, авторами было указано на важность специальной подготовки материала. Турецкие авторы получили весьма низкий результат выявления грибковой инфекции, так как, используя ПЦР без RFLP, положительные данные были получены лишь у 38% пациентов, в то время как проведение микроскопии – 77% пациентов. Немецкие исследователи для идентификации дерматофитов использовали ПЦР-систему Light Cycler с 7 наборами праймеров для 21 вида грибов, параллельно также применяли и ПЦР-RFLP. Для определения вида дерматофитов и плесневых грибов требовалось не менее 2 реакций ПЦР в системе Light Cycler. Использование системы для исследования образцов от 38 с дерматомикозами дало 23,7% прироста числа положительных результатов по сравнению с классическими методами диагностики. Несмотря на возможную перспективность метода стоимость исследования на такой системе исключает его применение в дерматомикологии. Кроме того, было проведено крупномасштабное исследование в нескольких европейских центрах по генодиагностики онихомикозов, когда использовали видоспецифические пары праймеров и микросателлитные маркеры T1, основанные на GT-повторах, позволяющие диагностировать T.rubrum. Для диагностики онихомикоза, вызванного другими видами, использовали ITS-область rДНК. Всего было изучено 195 образцов и 66 выделенных в культуре видов от 261 пациента. Чувствительность ПЦР составила 77% при 22% для посева, при этом чувствительность микроскопии оказалась выше, а специфичность ПЦР достигла 100%. Отказавшись от типирования и расширенных исследований этиологии, указанные авторы предложили сократить время диагностики до 24ч. Новое направление в изучении дерматофитов было создано японскими учеными, которые стали использовать в процессе идентификации видов Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton ген ДНК-топоизомеразы II, что позволило в дальнейшем использовать ПЦР-RFLP уже в лабораторной диагностике дермаофитии, применяя различные наборы праймеров.

В Российской Федерации [8] были созданы и успешно применены в клинических условиях первые генетические зонды для прямой диагностики дерматофитии кожи, волос и ногтей. За основу была взята методика, использующая последовательности ДНК-топоизомеразы II, специфичные для отдельных видов дерматофитов. Выделение ДНК из клинических образцов для ПЦР-анализа проводили на наборе «Реамикс» с предварительной инкубацией в течение 2 ч при 37 dm; C в лизирующем растворе. Амплификацию проводили на диагностическом наборе «ТрифАм» НПФ «Гентех» (Москва) с праймерами, специфичными для Trichophyton rubrum. Культуры дерматофитов были выделены от больных с различными формами дерматофитий. Методом ПЦР были исследованы культуры дерматофитов следующих видов: Trichophyton rubrum, Microsporum canis, Epidermophyton floccosum, Trichophyton violaceum, Trichophyton tonsurans, Trichophyton mentagrophytes var.gypseum et interdigitale. Для постановки положительного контроля были созданы специальные плазмиды, содержащие искомые последовательности Tr.rubrum. Всего в исследовании было задействовано 44 пациента. Среди обследованных образцов 23 представляли собой фрагменты ногтевых пластинок от пациентов с клинической картиной дерматофитии и 21 образец – здоровые ногтевые пластинки (отрицательные лабораторные исследования).

Для каждого образца были выполнены микроскопические и культуральные (среда Сабуро) исследования с дальнейшей идентификацией. Аналогичные исследования были проведены в группе контроля. Из 21 образца ногтевых пластинок здоровых лиц все показали отрицательныек результаты при микроскопии и посеве. В ПЦП-анализе 20 образцов данной группы были отрицательными и только один образец показал слабо-положительный результат. Из 23 образцов с клинической картиной онихомикоза 17 образцов оказались положительными на Tr.rubrum всеми тремя методами исследования. В 3 образцах положительными были ПЦР-диагностика и культуральные исследования, в то время как микроскопические данные были отрицательными. Еще в 3 образцах из данной группы Tr.rubrum не был обнаружен ни в одной из примененных методик. Таким образом, по результатам проведенного исследования, чувствительность изученного метода ПЦР-диагностики дерматофитного онихомикоза составляет 94,4%, а специфичность – 95,2%. Общая расчетная точность диагностической методики составляет 94,8%. В качестве положительного контроля использовали культуру Tr.rubrum. На основании полученных результатов был разработан парный тест для диагностики онихомикозов, использующий два праймера, которые являются специфичными для Tr.rubrum и Tr.mentagrophytes. Такой подход был осуществлен в связи с тем, что две указанных разновидности грибковой инфекции лежат в основе 95% больных онихомикозами.

Следует указать, что создание генетических зондов для скорого определения ДНК возбудителей непосредственно в патологическом материале представляется большим шагом вперед и единственным на сегодняшний день методом, усовершенствованной диагностики онихомикозов. Чувствительность разработанного метода составляет в среднем 94%, в то время как микроскопические и культуральные исследования позволяют диагностировать патогенные грибы до 90% пациентов. Следовательно, ПЦП-диагностика онихомикозов относится к золотому стандарту обследования данной группы пациентов. Необходимо указать и тот факт, что проведение ПЦР-диагностики у больных онихомикозами позволяет получить результат уже через 24 часа. Российские авторы [8] провели ПЦР-диагностику у 1358 пациентов с патологией ногтей. С помощью световой КОН-микроскопии было обследовано 1006 образцов, двойного ПЦР-теста на Tr.rubrum и Tr.mentagrophytes – у 941, культуральных исследований – у 258 пациентов. Авторами всего было получено 51,7% положительных результатов микроскопии, 40,7% – культуральных исследовавний, 55,5% – ПЦР-тестов. Оценка точности метода на основе данных результатов установила, что с использованием I критерия чувствительности метода составила 79%, а специфичность – 71%; II критериев – 81% и 85%; III критериев – 94% и 86%; IV критериев – 91% и 64%, соответственно. Достоверность совпадения результатов микроскопии и ПЦР-диагностики составляла $p < 0{,}001$. Чувствительность определения дерматофитий ногтей составила 93,5% (положительная прогностическая ценность составила 90,1%).

Необходимо отметить, что появление эффективного метода генодиагностики дерматофитий ногтей открывает перед клиницистами новые перспективы в виде высокочувствительного экспресс-теста у больных онихомикозами. Этиологическими факторами у больных онихомикозами бывают не только дерматофитные, но и дрожжевые и плесневые грибы. Это указывает на необходимость создания новых праймеров по дрожжевым и плесневым грибам. В конечном счете любая разновидность грибковой инфекции учитывается при назначении клиницистами антимикотических средств широкого спектра действия.

Таким образом, проведенный анализ показывает всю практическую значимость проведения ПЦР-диагностики, которая в сочетании с классической микроскопией, позволяет повысить чувствительность обследования больных с онихомикозами до 98%. Наличие соответствующей аппаратуры позволит в кратчайшее время (24 часа) провести обследование больных с патологией ногтевых пластин, подтвердить или исключить диагноз онихомикоза, целенаправленно применить существующие противогрибковые препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аак О.В. Аллергены грибов. Особенности микогенной сенсибилизации (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2005. № 7(2). С. 12–16.
2. Андреев С.Ю. Универсальный метод идентификации инфекционных возбудителей методом ПЦР. Проблемы медицинской микологии. 2012. № 14(2). С. 65–66.
3. Лавникевич Д.М., Медведева Т.В. ПЦР-тест для диагностики онихомикоза. Проблемы медицинской микологии. 2013. № 15(2). С. 96–97.
4. Милькото Н.А., Шиманская И.Г., Костюк С.А., Руденкова Т.В. Комплексный анализ клинико-анамнестических данных и результатов молекулярно-генетической идентификации дерматофитов, дрожжей, малассезий у пациентов с атопическим дерматитом и экземой. Евразийский Союз Ученых (Беларуссия). 2019. № 66(9). С. 12–20.
5. Разнатовский К.И., Котрехова Л.П., Ляшко А.К. Современные данные об этиопатогенезе и

комплексной терапии дерматомикозов (онихомикозов). Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии. 2005. № 1. С. 59–65.
6. Рахматов А.Б., Султанходжаева Г.А. Современные аспекты онихомикоза. Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии. 2003. № 1. С. 33–36.
7. Рахматов А.Б., Равшанова Д.Т. Болезни ногтей. – Ташкент. 2019. 240 с.
8. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – Москва: «Бином». 2008. 480 с.
9. Тараскина А.Е., Пчелин И.М., Игнатьева С.М. Молекулярно-генетические методы определения и видовой идентификации грибов порядка Mucorales в соответствии с глобальными рекомендациями по диагностике и терапии мукормикоза (обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2020. № 22(1). С. 3–14.
10. Фомин Ю.А. Мультиплексная ПЦР в реальном времени для детекции и идентификации аспергиллов и мукоров в клинических образцах от больных микозами. Проблемы медицинской микологии (СПб). 2016. № 18(2). С. 121–122.
11. Харисова А.Р., Хисматуллина З.Р., Мавзютов А.Р. Роль ПЦР при диагностике микроспории. Успехи медицинской микологии. 2017. № 17(1). С. 56–57.
12. Харисова А.Р., Хисматуллина З.Р. Трудности в диагностике инфильтративно-нагноительной микроспории. Клинический случай. Клиническая микология. 2018. № 20(4). С. 31–33.
13. Частий Т.В., Белозоров А.П., Минухин В.В. Молекулярно-генетические методы в диагностике малассезиозов. Дерматология и венерология (Украина). 2016. № 72(2). С. 40–46.

УДК: 616.5:616.153.96-074

РОЛЬ С РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В ДЕРМАТОЛОГИИ

Ш.З. МАВЛЯНОВА, Э.В. КОЛДАРОВА, М.А. КОДИРОВА, А.И. ИСМАГИЛОВ, С.З. ОБИДОВ, Ж.Б. МУЛЛАХАНОВ

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

ХУЛОСА

С РЕАКТИВ ОҚСИЛНИНГ ДЕРМАТОЛОГИЯДА ЎРНИ

Ш.З. Мавлянова, Э.В. Колдарова, М.А. Кодирова, А.И. Исмагилов, С.З. Обидов, Ж.Б. Муллаханов

С реактив оқсил турли касалликлар ва патофизиологик ҳолатладда инфекция ва яллиғланишнинг биомаркери сифатида танилган. Тўқималар шикастлангандан ёки инфекциядан кейин бир неча соат ичида оқсил синтезининг тез ортиб бориши бемор организм ҳимоясини таъминлайди ва туғма иммунитет реаксиясининг бир қисми эканлигини ифодалайди. С реактив оқсилнинг яллиғланишга қарши ёки яллиғланишга қарши фаоллиги унинг таъсир доирасига боғлиқ ва яқинда ўтказилган тадқиқотлар касалликларнинг патогенезида иштирок этиш эҳтимолини оширди. Бунга асосланиб, С реактив оқсилини кетма-кет ўлчаш беморнинг асосий яллиғланиш жарайонини ўзгартиришга қаратилган терапияга жавобини акс эттиришда мухим ўрин эгаллайди. Шунингдек, с реактив оқсилнинг диссоциациясига қаратилган махсус дори воситаларини ишлаб чиқиш касалликни даволашда янги йўналишни ифодалайди.

Калит сўзлар: С реактив оқсил, яллиғланиш, IL-6, тизимли қизил югурук, тизимли склеродерма.

SUMMARY

ROLE OF C REACTIVE PROTEIN IN DERMATOLOGY

Sh.Z. Mavlyanova, E.V. Koldarova, M.A. Kodirova, A.I. Ismagilov, S.Z. Obidov, J.B. Mullakhanov

Republican specialized scientific and practical medical center of dermatovenereology and cosmetology of the ministry of health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

C reactive protein is known as a biomarker of infection and inflammation for a variety of diseases and pathophysiological conditions. Its rapid increase in synthesis within hours of tissue damage or infection suggests that it contributes to host defense and is part of an innate immune response. The pro-inflammatory or anti-inflammatory activity of C reactive protein depends on the context in which it acts, and recent research has increased the likelihood that it may be involved in the pathogenesis of diseases. Based on this, it can be assumed that sequential measurements of C reactive protein may be useful in reflecting the patient's response to therapy aimed at altering the underlying inflammatory process. Also, the development of specific drugs aimed at the dissociation of C reactive protein represents a new direction in the therapy of the disease.

Keywords: C reactive protein, inflammation, IL-6, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ С РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В ДЕРМАТОЛОГИИ

Ш.З. Мавлянова, Э.В. Колдарова, М.А. Кодирова, А.И. Исмагилов, С.З. Обидов, Ж.Б. Муллаханов

С реактивный белок известен как биомаркер инфекции и воспаления для множества заболеваний и патофизиологических состояний. Его быстрое увеличение синтеза в течение нескольких часов после повреждения ткани или инфекции предполагает, что он способствует защите хозяина и является частью врожденного иммунного ответа. Провоспалительная или противовоспалительная активность С реактивного белка зависит от контекста, в котором он действует, недавние исследования повысили вероятность того, что он может участвовать в патогенезе заболеваний. Исходя из чего, можно предположить, что последовательные измерения С реактивного белка могут быть полезны для отражения реакции пациента на терапию, направленную на изменение основного воспалительного процесса. Также разработка специфических лекарств, направленных на диссоциацию С реактивного белка, представляет собой новое направление в терапии заболевании.

Ключевые слова: С реактивный белок, воспаление, IL-6, системная красная волчанка, системная склеродермия.

С-реактивный белок (СРБ) представляет собой гомопентамерный воспалительный белок острой фазы, высоко консервативный белок плазмы, уровень которого в циркуляции повышается в 1000 и более раз в ответ на воздействие воспалительного стимула [16]. Впервые был обнаружен в 1930 году Тилле и Фрэнсис при исследовании сывороток пациентов, страдающих острой стадией пневмококковой инфекции, и был назван в честь его реакции с инфекцией пневмококка. капсульный (С) – полисахарид пневмококка [66]. СРБ принадлежит к эволюционно древнему, жизненно важному семейству белков, названному пентраксинами. Каждый из представителей семейства пентраксинов имеет специфический участок, в котором находится центр связывания с ионами кальция. В присутствии кальция СРБ связывается с лигандами, в частности, с фосфохолином (PCh) – гидрофобным компонентом клеточных мембран. Другой участок в молекуле СРБ отвечает за связывание рецепторов и C1q комплемента. Таким образом, одним своим участком СРБ «опознает врагов» – широкий спектр чужеродных агентов, а другим – привлекает к ним средства для их уничтожения. В целом, СРБ имеет много свойств, характерных для иммуноглобулинов: он связывается с бактериальными полисахаридами и гликолипидами, с поврежденными мембранами, с частицами наркотизированной ткани, с экспонированными ядерными антигенами. А это, в свою очередь, приводит к связыванию с C1q и к активации классического каскада комплемента, что, в результате, вызывает фиксацию расщепленных продуктов фаголитического комплемента [70]. СРБ также связывается с Fc рецепторами и повышает фагоцитоз определенных антигенов и микроорганизмов. СРБ синтезируется в первую очередь в гепатоцитах печени, но также и в гладкомышечных клетках, макрофагах, эндотелиальных клетках, лимфоцитах и адипоцитах.

Индукция транскрипции гена СРБ в основном происходит в гепатоцитах печени в ответ на повышение уровня воспалительных цитокинов, особенно интерлейкина-6 (IL-6) [17]. Как белок острой фазы, концентрация СРБ в плазме крови при воспалительных заболеваниях отклоняется не менее чем на 25% [30]. Уровни СРБ в плазме повышаются с примерно 1 мкг/мл до более 500 мкг/мл в течение 24–72 часов после серьезного повреждения тканей, такого как травма и прогрессирующий рак [20]. Сообщается, что IL-6 является основным индуктором экспрессии гена СРБ, при этом IL-1 усиливает эффект [63]. Однако, хотя IL-6 необходим для индукции гена СРБ, одного этого недостаточно [72]. Существует корреляция между повышением уровня IL-6 во время воспаления и повышением уровня СРБ [63], при этом IL-6 индуцирует ген СРБ [72].

Существует множество факторов, которые могут изменить исходные уровни СРБ, включая возраст, пол, статус курения, вес, уровень липидов и артериальное давление [31]. Средний уровень СРБ в сыворотке у здорового европейца составляет около 0,8 мг/л, но этот исходный уровень может сильно варьироваться у людей из-за других факторов, включая полиморфизм гена СРБ [24]. Повышенные уровни СРБ обычно связаны с заболеванием, но печеночная недостаточность является одним из наблюдаемых состояний, снижающих выработку СРБ. Очень немногие лекарства снижают повышенный уровень СРБ, если они не лечат основную патологию, вызывающую острую фазу стимула [51]. Появляются новые исследования, согласно которым пероральная заместительная гормональная терапия (ЗГТ) вызывает повышение фоновых уровней циркулирующего СРБ у женщин в постменопаузе, повышая риск тромботических событий, таких как образование тромбов [40]. Ридкер и др. [56]. обнаружили, что у здоровых женщин в постменопаузе уровень циркулирующего СРБ был почти вдвое выше, когда они принимали пероральную ЗГТ, и что СРБ был наиболее подверженным влиянию воспалительным маркером. Многочисленные исследования подтвердили, что СРБ является про-

гностическим маркером сердечно-сосудистых заболеваний и что использование ЗГТ у женщин в постменопаузе увеличивает риск инсульта и образования тромбов [22, 56, 57, 71]. Интересно, что способ введения ЗГТ, по-видимому, влияет на эффект на уровни циркулирующего СРБ. Vongpatanasin et al. [71] обнаружили, что эстроген, вводимый перорально, увеличивает уровни циркулирующего СРБ в два раза, тогда как эстроген, вводимый трансдермально, не влияет на уровни циркулирующего СРБ.

В состоянии покоя (при отсутствии воспаления) СРБ медленно высвобождается из эндоплазматического ретикулума, но после повышения уровня воспалительных цитокинов связывание СРБ с карбоксилэстеразами снижается, и СРБ быстро секретируется [27]. Стимуляция синтеза СРБ в основном происходит в ответ на провоспалительные цитокины, в первую очередь на IL-6 и, в меньшей степени, на IL-1 и альфа-некроз опухоли (TNF-α) [75]. TNF-α является компонентом острофазового ответа и в основном продуцируется моноцитами и макрофагами, но может продуцироваться множеством других иммунных клеток, таких как нейтрофилы, естественные клетки-киллеры и эозинофилы [74]. TNF-α опосредует различные процессы, такие как пролиферация, дифференцировка и апоптоз клеток. Исследования показали корреляцию между производством TNF-α и концентрацией СРБ. TNF-α индуцирует дозозависимую секрецию СРБ в гепатоцитах, что соответствует увеличению мРНК СРБ [19]. Однако есть некоторые противоречивые данные, показывающие потенциальное ингибирующее действие СРБ на продукцию TNF-α, предполагая, что может существовать механизм отрицательной обратной связи, посредством которого повышенные уровни СРБ ингибируют дальнейшую стимуляцию СРБ за счет снижения продукции TNF-α [33].

СРБ, выделенный из сыворотки с помощью аффинной хроматографии, называется нативным СРБ. Биохимические и физиологические характеристики СРБ изучались именно на нативном СРБ. Структурный анализ и применение моноклональных антител подтвердили, что СРБ – это действительно «двуликий Янус»: все пять участков связывания с фосфохолином расположены на одной поверхности пентамера (B face). На другой стороне пентамера (A face) расположены сайты связывания с лигандами C1q комплемента. В 1983 г. было сообщено об обнаружении новой формы СРБ. По сравнению с нативным этот вариант СРБ имел при электорфорезе большую подвижность и пониженную растворимость; оказалось, что «новая» форма СРБ ускоряла агрегацию тромбоцитов и секрецию серотонина, модулировала метаболизм арахидоновой кислоты, стимулировала высвобождение интерлейкина и др. Этот «новый» СРБ, названный «нео-СРБ», имеет антигенные детерминанты, отличные от тех, которые имеет нативный СРБ, и состоит из свободных мономеров СРБ, а не из пентамеров. Другое название этой формы СРБ – мСРБ (мономерный). С помощью моноклональных антител антигены мСРБ были обнаружены на поверхности человеческих периферийных лимфоцитов крови, на поверхности киллерных клеток, на В клетках и др. Как известно, концентрации СРБ резко возрастают при воспалительном ответе, вызывая коронарные заболевания за счет прямой активации эндотелиальных клеток. Показано, что для этого процесса необходим переход нативного пентамерного СРБ в мСРБ. В культуре эндотелиальных клеток артерий человека именно мСРБ вызывает быстрое повышение концентраций компонентов воспалительного ответа, таких как моноцитный хемоаттрактантный белок-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), IL-8 и др. Нативный СРБ такого эффекта не давал. Считается, что для индукции противоспалительного процесса необходим переход пентамерной формы СРБ в мономерную.

СРБ и воспаление. СРБ в основном классифицируется как острый маркер воспаления. У человека острая фаза (ОФ) воспалительного процесса характеризуется в основном: 1) повышением температуры, 2) изменением проницаемости сосудов, 3) изменением биосинтетического и метаболического профиля многих органов.

В развитии ОФ участвуют системы всего организма: иммунная, центральная нервная, эндокринная, сердечно-сосудистая. При воспалении концентрация СРБ в плазме крови увеличивается в 10–100 раз, и есть прямая связь между изменением уровня СРБ и тяжестью, и динамикой клинических проявлений воспаления. Выше уровень СРБ – выше тяжесть воспалительного процесса, и наоборот. Поэтому СРБ является наиболее чувствительным клинико-лабораторным индикатором воспаления и некроза. Именно поэтому измерение концентрации СРБ широко применяется для мониторинга и контроля эффективности терапии бактериальных и вирусных инфекций, хронических воспалительных заболеваний, ожогов, онкологических заболеваний, осложнений в хирургии и гинекологии и др. Разные причины воспалительных процессов по-разному повышают уровни СРБ. СРБ связывает широкий спектр лигандов – компонентов микроорганизмов, токсинов, частиц поврежденных тканей и препятствует тем самым их распространению. Продукты такого взаимодействия активируют комплемент по классическому пути, стимулируя процессы фагоцитоза и удаляя вредные продукты. СРБ может также взаимодействовать и с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулируя их функции в условиях воспаления.

СРБ является основным нижестоящим медиатором реакции острой фазы после воспалитель-

ного события и в первую очередь синтезируется IL-6-зависимым биосинтезом печени [14, 53]. Основная роль СРБ в воспалении, как правило, сосредоточена вокруг активации молекулы C1q в пути комплемента, ведущего к опсонизации патогенов. Хотя СРБ может инициировать жидкофазные пути защиты хозяина путем активации пути комплемента, он также может инициировать клеточно-опосредованные пути путем активации комплемента, а также связывания с Fc-рецепторами IgG [53]. СРБ связывается с рецепторами Fc, в результате чего взаимодействие приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов. СРБ также обладает способностью распознавать собственные и чужеродные молекулы на основе распознавания паттернов, чего не могут достичь другие активаторы комплемента, такие как IgG, потому что эти молекулы распознают только отдельные антигенные эпитопы [26]. На сегодняшний день проведено мало исследований локализации СРБ в воспалительных клетках. Существует корреляция между локализацией СРБ в нейтрофильных инфильтратах, особенно при васкулитах и аллергических энцефаломиелитах [25, 50]. Kingsley и Jones [38] заявили, что СРБ увеличивается во время инфекции в ответ на моноцитарные медиаторы, такие как IL-1 и IL-6, и что скорость его распада стабильна. Считается, что большая часть взаимодействия между СРБ и иммунным ответом на патогены включает связывание СРБ с PCh и активацию классического пути комплемента [47]. Szalai et al. [64] пришли к выводу, что СРБ увеличивает ранний клиренс бактерий, введенных внутривенно, из крови и снижает распространение бактерий в печень и селезенку на начальных стадиях инфекции, что позволяет мышам выжить после инфекции. СРБ может опосредовать ответы хозяина на Staphylococcus aureus, включая некоторую защитную функцию против инфекции и увеличение фагоцитоза этого патогена. Povoa et al. [52] заявили, что нормальный уровень СРБ для здорового населения составляет около 0,08 мг/дл, и он увеличивается до более чем 8,7 мг/дл во время хронической инфекции S. aureus. Таким образом, СРБ можно использовать в качестве индикатора инфекции наряду с температурой тела более 38,2°C.

Таким образом, данные показывают, что СРБ является не только маркером инфекции и воспаления, но и что СРБ также играет защитную роль против бактериальных инфекций, в основном за счет активации комплемента и последующей опсонизации патогенов.

СРБ и Комплемент. Комплемент – одно из основных средств защиты иммунной системы человека, которое участвует в удалении чужеродных частиц и организмов после распознавания антителами. Компоненты пути комплемента могут быть активированы тремя разными путями, чтобы запустить каскад белков, которые используются для связывания микробных поверхностей, чтобы иммунная система распознала и активировала фагоцитоз [42, 67]. Классический путь запускается связанным антителом, тогда как путь лектина запускается повторяющимися микробными полисахаридными структурами, а альтернативный путь запускается распознаванием других структур чужеродной поверхности. Несмотря на то, что триггеры разные, три пути сливаются при основной активации конвертаз C3 и C5. Большинство компонентов синтезируется в печени, C1 – в кишечном эпителии, а фактор D – в жировой ткани [42]. Роль СРБ в активации пути комплемента широко исследовалась. В 1974 году Каплан и Воланакис впервые описали способность СРБ активировать классический путь комплемента с использованием C-полисахаридных и фосфолипидных лигандов [35]. Активация комплемента с помощью СРБ считается решающим шагом, поскольку, когда комплемент истощился, а эффекты СРБ были отменены.Противоположная сторона молекулы СРБ, которая обычно образует комплекс с поливалентным лигандом или химически сшита, связывается с C1q и активирует классический путь комплемента [26]. СРБ наиболее эффективен во время ранней активации классического пути C1, C4 и C2 [46]. Это связано с тем, что связанное с лигандом взаимодействие с C1q ведет к образованию C3 конвертазы, запускающей активацию комплемента C1 – C4, но с небольшой активацией поздних белков комплемента C5 – C9 [28]. Активация комплемента с помощью СРБ отличается от активации антителом, поскольку СРБ имеет избирательную активацию ранних компонентов без необходимости образования MAC. Помимо активации классического пути комплемента, СРБ может ингибировать альтернативный путь комплемента за счет снижения активности конвертаз C3 и C5 и ингибирования петли амплификации комплемента. Это достигается за счет рекрутирования фактора H на поверхность клетки и предотвращения C5-конвертазы, расщепляющей C5, для рекрутирования нейтрофилов и предотвращения образования MAC [45].

СРБ и апоптоз. Однако есть доказательства того, что СРБ играет важную роль в процессе апоптоза. Деварадж и др. [23] показали, что СРБ стимулирует выработку проапоптотических цитокинов и медиаторов воспаления за счет активации рецепторов Fc-γ. Проапоптотические цитокины и медиаторы воспаления, индуцированные СРБ, включают IL-1β, TNFα и активные формы кислорода [39, 58]. СРБ обладает способностью ослаблять продукцию NO с заметным снижением in vitro ангиогенеза, миграции клеток и образования капиллярных трубок под действием СРБ. Eisenhardt et al. [28] показали, что СРБ усиливает экспрессию молекул адгезии и ингибирует экс-

прессию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), что указывает на роль СРБ в продукции NO.

О чем свидетельствует высокий уровень СРБ?

Острые воспалительные процессы. Высокий уровень СРБ свидетельствует об остром воспалительном процессе и о степени его тяжести. Концентрация СРБ резко повышается через 6–8 часов после начала воспаления и столь же резко (через 6–8 часов) снижается после его окончания. Проводя мониторинг СРБ получают оперативную информацию об эффективности терапии, уже через 6–8 часов после воздействия лечебного фактора можно получить ответ о его эффективности. Иногда, в чрезвычайных случаях при развитии тяжелых инфекций мониторинг СРБ применяют для выбора наиболее эффективного антимикробного средства. Микробиологическое определение чувствительности или устойчивости микрофлоры больного к антибиотикам занимает, как правило, несколько суток и такой срок может оказаться неприемлемым. СРБ даст ответ об эффективности антибиотика через 6–8 часов.

Бактериальная инфекция. При ней наблюдаются самые высокие уровни СРБ (100 мг/л и выше). При эффективной терапии концентрация СРБ снижается через 6–8 часов, а если этого не происходит, решается вопрос о выборе другого антибактериального лечения. При подозрении на сепсис у новорожденных – концентрация СРБ более 12 мг/л – это указание на немедленное начало противомикробной терапии. Следует учитывать, что у части новорожденных бактериальная инфекция может и не сопровождаться резким повышением концентрации СРБ.

Вирусная инфекция. При ней СРБ повышается незначительно (меньше 20 мг/л), что используется для дифференцирования вирусной инфекции от бактериальной. У детей с менингитом СРБ в концентрации выше 20 мг/л – безусловное основание для начала антибиотикотерапии.

Нейропения. При нейропении у взрослого пациента уровень СРБ более 10 мг/л может оказаться единственным объективным указанием на наличие бактериальной инфекции и на необходимость применения антибиотиков.

Послеоперационные осложнения. Если в течение 4–5 дней после хирургической операции СРБ продолжает оставаться высоким (или увеличивается), это указывает на развитие осложнений (пневмонии, тромбофлебита, раневого абсцесса). СРБ следует до операции и отслеживать его динамику до нормализации его уровней.

Некроз тканей. Некроз тканей вызывает острофазный ответ, аналогичный тому, который возникает при бактериальной инфекции. Острофазный ответ возможен при инфаркте миокарда, при опухолевых некрозах тканей почки, легкого, толстого кишечника.

Хронические воспалительные процессы. Для диагностики и мониторинга их течения целесообразно следить за изменением концентрации не только СРБ, но и уровней более медленно реагирующих маркеров ОФ: а1-кислого гликопротеида (орозомукоида) и К-ингибитора протеиназ. Наблюдение только за одним маркером воспаления рискованно: у некоторых больных возможен дисгармоничный острофазный ответ.

Измерение динамики уровня СРБ при мониторинге хронических заболеваний позволяет быстро улавливать ответ организма на лечение.

Системные ревматические заболевания. При них резко увеличиваются уровни целого спектра белков ОФ, а уменьшение их концентрации при ревматоидном артрите четко указывает на эффективность лечения. При системном васкулите отслеживание СРБ – это объективный тест, позволяющий минимизировать дозы стероидов.

Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. Болезнь Крона сопровождается сильной ОФ, но при неспецифическом язвенном колите ОФ незначительна. При функциональных расстройствах белки ОФ обычно не увеличены.

Злокачественные опухоли. При них возможны различные изменения уровней белков ОФ, что может зависеть: 1) от присоединения инфекции, 2) от некроза тканей, 3) от нарушения функций органов из-за возникновения непроходимости респираторных путей или желудочно-кишечного тракта, 4) от влияния иммуносупрессии и, 5) химиотерапии. Массивный острофазный ответ наблюдается при некрозе солидных опухолей. Лимфомы, напротив, редко сопровождаются тканевым некрозом и изменением спектра белков плазмы. При миеломе возможна очень сильная ОФ, вызванная повышенным синтезом ИЛ-6 опухолевыми клетками, это плохой прогностический признак.

Важно отметить, что СРБ является хотя и чувствительным, но весьма неспецифичным показателем системного воспаления, и его уровень повышается при различных состояниях: при повышенной физической нагрузке, нарушениях сна, хронической усталости, при потреблении алкоголя, депрессии, приеме оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии, онкологических заболеваниях и др. Отмечено, что снижение веса и увеличение физической активности ведет к уменьшению концентрации СРБ.

Значение с-реактивного белка при системной красной волчанке. Традиционно считается, что концентрация СРБ значительно повышается при острых формах системной красной волчанки (СКВ), а незначительное возрастание уровня СРБ у больных со стабильным течением отражает вялотекущее хроническое воспаление в сосудистой стенке и развитие субклинического

атеросклероза [11]. Даже незначительное увеличение концентрации СРБ считают независимым проспективным фактором риска развития кардиоваскулярных осложнений [36]. Однако анализ данных литературы не позволяет считать эти воззрения бесспорными. Показано, что провоспалительные и проатерогенные эффекты СРБ на эндотелиальных клетках включают снижение уровней оксида азота и простациклина, увеличение экспрессии эндотелина-1, молекул клеточной адгезии, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, IL-8 и ингибитора активации профибринолизина-1. В макрофагах и моноцитах СРБ увеличивает высвобождение радикалов кислорода и провоспалительных цитокинов, стимулирует хемотаксис и адгезию моноцитов. СРБ потенцирует окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Молекулярные механизмы действия СРБ на гладкомышечные клетки разнообразны [34]. Предполагалось, что у больных СКВ СРБ проявляет черты провоспалительного медиатора, а также выступает активатором тромбоза и атеротромбоза [8]. СРБ играет важную роль в клиренсе организма от бактерий, погибших и поврежденных клеток. СРБ связывается с фосфатидилхолином мембран микроорганизмов и соответственно принимает непосредственное участие в защите хозяина. Таким образом, измерение СРБ представляется полезным в экспресс-диагностике инфекций, так как прогрессивное увеличение его концентрации может быть установлено уже в первые 48 ч заболевания. Кроме того, последующее снижение сывороточной концентрации СРБ по мере разрешения воспаления может оказаться полезным для мониторирования эффективности антибактериальной терапии. При хронических заболеваниях наиболее полезную информацию обеспечивает оценка сочетания СРБ и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [18].

Однако основное значение СРБ, вероятно, может определяться связыванием его с фосфатидилхолином поврежденных клеточных мембран самого макроорганизма. СРБ увеличивает клиренс апоптотических клеток (роль опсонинового содействия ликвидации фрагментов апоптотических клеток), связывается с ядерными антигенами и маскирует аутоантигены от иммунной системы, за счет чего предотвращается иммунизация против аутоантигенов [60]. Нарушение клиренса клеток, находящихся в состоянии апоптоза, также немаловажно впатогенезе СКВ, что теоретически предполагает вероятное и важное участие дисрегуляции СРБ в этом процессе. Тем не менее и к самому СРБ при СКВ формируются аутоантитела, что может иметь собственные патогенетические последствия.

В настоящее время измерение уровня сывороточного СРБ широко применяется в ревматологии в качестве чувствительного воспалительного маркера [55]. Подчеркивается, что ген, кодирующий СРБ, локализуется на хромосоме 1q23.2, находящейся в регионе, ответственном за восприимчивость к заболеваемости СКВ. Таким образом, генетический полиморфизм гена, кодирующего СРБ, может быть ассоциирован с риском развития СКВ [59]. Диагностическая ценность определения содержания СРБ при СКВ в качестве маркера воспаления остается спорной. В одном из недавних исследований больных СКВ, повышение концентрации СРБ имело прямые корреляционные связи с активностью заболевания, индексами клинической активности (SLAM, SLEDAI, ECLAM), повышенными показателями TNF-α, титром антител к нативной ДНК и наличием у больного тромбоцитопении, лейкопении, трофических язв, ливедо, тромбозов, суставного синдрома и лимфоаденопатии [12]. В другом отечественном исследовании отмечены положительная корреляция между концентрацией СРБ и активностью болезни по шкале ECLAM, величиной СОЭ, уровнем антител к кардиолипину, гематологическими нарушениями (анемия, лейкопения и/или тромбоцитопения) и отрицательная – с содержанием общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Кроме того, обнаружена умеренная корреляция между концентрацией СРБ и максимальным значением комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий [10]. Однако ряд исследователей считают, что принципиальной особенностью СКВ является то, что сывороточные уровни СРБ часто остаются низкими, несмотря на высокую активность заболевания и повышенные концентрации других белков острой фазы и IL-6, являющегося основным индуктором синтеза СРБ [60]. Так, несмотря на повышенную концентрацию СРБ, корреляций между СРБ и активностью заболевания по индексу SLEDAI не было выявлено. Кроме того, уровень СРБ не коррелировал ни с одним из лабораторных показателей, за исключением фрагментов комплемента С3. Rezaieyazdi Z. м др. сделали вывод, что СРБ не может выступать маркером активности СКВ [54]. Больные СКВ с метаболическим синдромом также характеризовались повышенным уровнем в крови СРБ вместе с мочевой кислотой и липидными гидроперекисями. Индекс активности SLEDAI положительно коррелировал с индексом массы тела (ИМТ) и окружностью талии. Эти результаты позволили Lozovoy M.A. и др.сделать заключение о значимости метаболического синдрома и соответственно метаболических расстройств в индукции маркеров воспаления при СКВ [44].

Одной из причин несоответствия активности СКВ и концентрации СРБ может являться то, что базальный уровень СРБ и величина его возрастания при острой фазе воспаления генетически детерминированы, что накладывает отпечаток на диагностическую интерпретацию результатов исследования, а возможно, и на клиническую кар-

тину заболевания [37]. Это также может зависеть от повышения при обострении СКВ и большинстве вирусных инфекций уровня интерферона α, являющегося ингибитором секреции и действия СРБ. Именно с этим фактом связывают низкие уровни сывороточного СРБ у больных СКВ, несмотря на существенное повышение концентрации IL-6 и обширный характер системного воспаления [29]. Следует отметить, что сильная корреляция между уровнями СРБ и IL-6 наблюдалась именно у здоровых пациентов, тогда как у больных СКВ эта зависимость полностью исчезает [73].

Особенности значения СРБ при СКВ. СРБ у больных СКВ может выполнять противовоспалительную функцию, препятствуя образованию аутоантител к фрагментам апоптотических клеток. Базальный уровень СРБ и пределы его повышения определяются генетическим полиморфизмом. У пациентов с СКВ уровень СРБ повышен даже при низкой активности заболевания (SLEDAI<4), но не ассоциируется я с активностью заболевания. Повышение концентрации СРБ наиболее характерно для варианта СКВ, который проявляется преимущественно суставным синдромом, а также отражает утолщение клапанов сердца и перикарда. Возможными причинами дисрегуляции уровня СРБ могут быть полиморфизм генов и увеличенные концентрации интерферона α. Увеличение концентрации СРБ у больных СКВ не связано с повышением сердечно-сосудистого риска и клиническими проявлениями атеросклеротического поражения коронарных сосудов, а также с уровнем IL-6 и дислипидемическими нарушениями. У пациентов с волчаночным нефритом сывороточный уровень СРБ снижен. Он корреляционно связан с протеинурией и гипоальбуминемией. Этот факт можно объяснить наличием повышенной экскреции СРБ с мочой или связыванием СРБ и анти-СРБ тканями поврежденных почек.

Значение с-реактивного белка при системной склеродермии. Системная склеродермия (ССД) – хроническое заболевание соединительной ткани, отличительными чертами которого являются генерализованный тканевый фиброз и ангиопатия [4]. Этиология и патогенез ССД остаются невыясненными, однако имеются убедительные доказательства роли иммунного воспаления в эндотелиальной дисфункции и патофизиологии склеродермического фиброза [68]. Острофазовый ответ с участием СРБ в качестве опсонина, активирующего систему комплемента, относится к нормальной протективной реакции организма, направленной на элиминацию воспалительного стимула и восстановление гомеостаза [49]. Однако при хронических заболеваниях, сопровождающихся персистенцией воспалительного ответа, создается основа для реализации плейотропных эффектов СРБ, в том числе провоспалительных, атерогенных и протромботических [41]. Так, установлено, что СРБ способен активировать эндотелиальные клетки, индуцировать экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина), IL-8, MCP-1 и PAI-1, снижать биодоступность NO, приводя к дисфункции эндотелия [34]. СРБ препятствует регенерации сосудов, влияя на дифференцировку, функцию и апоптоз эндотелиальных клетокпредшественников костного мозга [69]. Важное значение имеет и участие СРБ в сосудистом ремоделировании посредством стимуляции ядерного фактора транскрипции (NF-KB), NO-синтетазы и митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) в гладкомышечных клетках сосудов, приводящих к их пролиферации, миграции и продукции кислородных радикалов [32]. Повреждение сосудов под действием СРБ доказано и экспериментально на модели трансгенных мышей: генетически детерминированная высокая клеточная экспрессия СРБ сопровождалась развитием системного сосудистого поражения и артериального тромбоза [21]. Аналогично, инфузия СРБ у людей приводит к активации эндотелиальных клеток, высвобождению медиаторов воспаления и факторов коагуляции [15]. Генерализации тканевого повреждения при хронических заболеваниях способствует и провоспалительное действие СРБ, который, связываясь с лигандом, экспрессирующимся в очагах воспаления, активирует систему комплемента, клеточный апоптоз и фиброз [16]. Однако ряд хронических системных заболеваний (ССД, СКВ, хронический язвенный колит и т.д.) сопровождается так называемым воспалением низкой градации и лишь незначительным повышением уровня острофазовых белков [62]. В развитии этих состояний роль острофазового ответа, механизмы индукции синтеза острофазовых белков и их диагностическая ценность остаются неясными [13].

В исследовании Невской Т.А. и соавтор. [9] установлено повышение уровней СРБ в сыворотках больных ССД и их достоверная корреляция с основными показателями активности и тяжести заболевания, что свидетельствует об адекватном острофазовом ответе при ССД, выраженность которого варьирует в зависимости от клинических особенностей болезни. Эти результаты согласуются с данными ряда исследований о высоких значениях СРБ при ССД [1, 43, 61] и других заболеваниях склеродермической группы [48, 65]. Ввиду отсутствия надежных маркеров синтеза коллагена для оценки активности этих состояний, актуальным является использование в этих целях таких суррогатных молекул, как вчСРБ, отражающих степень иммунного воспаления, предшествующего развитию фиброза. Концепция иммунного воспаления в настоящее время активно разрабатывается при ССД. Механизмы индукции острофазового ответа при ССД требу-

ют дальнейшего изучения. Невская Т.А. и соавтор. [9] не обнаружили корреляции вчСРБ с IL-6 – провоспалительным цитокином, индуцирующим синтез острофазовых белков в печени. Аналогичные результаты приведены в работе E. Smith и соавт. [61]. Таким образом, наши данные свидетельствуют об адекватном острофазовом ответе при ССД, выраженность которого взаимосвязана с активностью болезни, тяжестью органного фиброза и маркерами Т-клеточного иммунного воспаления. Следовательно, определение в крови больных ССД концентрации вчСРБ целесообразно для мониторинга активности иммунопатологического процесса. На основании ретро-и проспективного анализа группы больных ранней ССД показано, что повышение уровней вчСРБ в дебюте заболевания свидетельствует о высокой активности иммунного воспаления, и такие больные нуждаются в более активной терапии и динамическом наблюдении.

Имеются исследования, о диагностической значимости динамического исследования уровня С-реактивного белка в вероятности перехода ***инфильтративной зооантропонозной трихофитии*** в нагноительную форму.

Превышение уровня СРБ используется в лабораторной диагностике как индикатор воспаления и степени его тяжести, а снижение – как показатель нормализации процесса [3]. Изменения уровня СРБ при микозах, обычно, не происходит, либо наблюдается его повышение в пределах нормы или субклинического уровня [2]. Однако при острых инфильтративных или нагноительных формах зооантропонозной трихофитии данный показатель может быть весьма информативен. Так, показано, что СРБ появляется в период обострения процесса при всех формах трихофитии, обусловленной Tr. verrucosum, Tr. mentagrophytes var. gypseum и Tr. quinckeanum, чаще при нагноительных поражениях и реже при инфильтративных и поверхностных. Интенсивность реакции связана с остротой патологического процесса [5]. Тем не менее, СРБ является неспецифическим маркером воспаления, повышение которого может быть обусловлено не только наличием воспаления в очаге трихофитии, но и другим сопутствующим процессом, например, острым вирусным заболеванием, поэтому Мухамадеева О. Р., и соватор. [7] использовали его только для выделения группы риска с развитием нагноительной формы трихофитии из инфильтративной, либо затяжного течения первой. В качестве специфической реакции выступила реакции связывания комплемента (РСК). Инфекция, вызываемая трихофитонами, может вызвать клеточный и гуморальный варианты иммунного ответа на антигены возбудителя, различающийся по защитной активности (протективный – клеточный и слабопротективный – гуморальный) и обладающий взаимоугнетающим влиянием. Поэтому при трихофитии интенсивное накопление специфических антител отмечается в условиях угнетения клеточного иммунного ответа и сопутствует более тяжелым микотическим поражениям [6].

Результаты [7] определение уровня СРБ у больных зооантропонозной трихофитией до начала лечения и в динамике (на пятые сутки лечения) позволяет выявить степень риска перехода инфильтративной формы в нагноительную и своевременно провести коррекцию лечения.

Заключение. Несмотря на крайнюю актуальность оценки СРБ в качестве маркера инфекционных и воспалительных заболеваний, мониторинга эффективности терапии различных дерматологических заболеваний, публикаций на эту тему сравнительно мало в зарубежной литературе и нет в отечественной. Особое внимание уделено механизмам участия СРБ в инициации развитии атеросклероза и применению метода для оценки рисков ревматологических и сердечно-сосудистых заболеваний, осложнений диабета и почечных патологий, а также рисков неблагоприятного течения беременности.

В связи с вышеизложенным представляется необходимым проанализировать целесообразность дальнейшего исследования, чтобы расширить новые результаты и полностью охарактеризовать диагностическую информативность определения СРБ, у пациентов с различными аллергодерматозами и аутоиммунными дерматологическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекперов Р.Т., Баранов А.А., Абаитова Н.Е. Клинические ассоциации С-реактивного белка при системной склеродермии. Тер. архив, 2006, № 78(6), 30–35.
2. Бельков В.В. // Лаборатория. Журнал для врачей. 2006. № 3. С. 6–10.
3. Гладкова С.Е., Решетников С.С. Новый набор реагентов для определения С-реактивного белка // «Новости «Вектор-Бест». 2008. № 3(49).
4. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. – М., 1993. С. 13.
5. Имамов О.С., Икрамова Н.Д. Комплексная терапия больных микозом стоп старших возрастных групп // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2012. № 1(44). С. 94–99.
6. Медведева Е.А. Грибковые заболевания человека, вызванные зоофильными дермато-

фитами (клинико-эпидемиологические исследования): дис. ... д-ра мед. наук. – Уфа, 1967. 467 с.
7. Мухамадеева О.Р., Хисматуллина З.Р. «Возможность прогнозирования перехода инфильтративной формы зооантропонозной трихофитии в нагноительную» // Южно-Уральский медицинский журнал. 2016. № 4. С. 16–18.
8. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. Научно-практическая ревматология 2004. № (4). С. 4−9.
9. Невская Т.А., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Мач Э.С., Запрягаева М.Н., Сперанский А.И., Гусева Н.Г., Ананьева Л.П. «Клиническое значение высокочувствительного С-реактивного белка при системной склеродермии» / Научно-практическая ревматология. 2007. № 4. С. 10–17.
10. Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Алекберова З.С. и др. Значение факторов риска и С-реактивного белка в развитии атеросклероза у женщин с системой красной волчанкой. Клиническая медицина 2006. № 84(10). С. 49–54.
11. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
12. Юнонин И.Е., Бутусова С.В., Шилкина Н.П. Маркеры активации эндотелия при системной красной волчанке. Цитокины и воспаление. 2011. № (1). С. 26−9.
13. Barnes E.V., Narain S., Naranjo A. et al. High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. Lupus. 2005. Vol. 14(8). P. 576–582.
14. Baumeister D., Akhtar R., Ciufolini S., Pariante C.M., Mondelli V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, inetleukin-6 and tumour necrosis factor-α. Mol Psychiatry. 2016. Vol. 21. P. 642–649. doi:10.1038/mp.2015.67
15. Bisoendial J., Kastelein M.P., Levels JHM. et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. Circ. Res., 2005. Vol. 96. P. 714–716.
16. Black S., Kushner I., Samols D. C-reactive protein. J. Biol. Chem., 2004. Vol. 47. P. 487–490.
17. Boras E., Slevin M., Alexander M.Y., Aljohi A., Gilmore W., Ashworth J. et al. Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway. Cytokine. 2014. Vol. 69. P. 165–179. doi: 10.1016/j.cyto.2014.05.027.
18. Breda L., Nozzi M., De Sanctis S., Chiarelli F. Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update. SeminArthritis Rheum. 2010. Vol. 40(1). P. 53−72.
19. Calabró P., Willerson J.T., Yeh E.T. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. Circulation (2003) 108(16):1930–2. doi: 10.1161/01.CIR.0000096055. 62724.C5.
20. Ciubotaru I., Potempa L.A., Wander R.C. Production of modified C-reactive protein in U937-derived macrophages. Exp Biol Med (2005) 230(10):762–70.doi:10.1177/15353702052 3001010.
21. Danenberg H.D., Szalai A.S., Swaminathan R.V. et al. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. Circulation, 2003, 108, 512-520.
22. Decensi A., Omodei U., Robertson C., Bonanni B., Guerrieri-Gonzaga A., Ramazzotto F., et al. Effect of transdermal estradiol and oral conjugated estrogen on C-reactive protein in retinoid-placebo trial in healthy women. Circulation (2002) 106(10): 1224–8. doi: 10.1161/01.CIR.0000028463. 74880.EA
23. Devaraj S., Du Clos T.W., Jialal I. Binding and internalization of C-reactive protein by Fcgamma receptors on human aortic endothelial cells mediates biological effects. Arterioscler Thromb Vasc Biol (2005) 26:1359–1363. doi:10.1161/01.ATV.0000168573. 10844.ae
24. Devaraj S., Venugopal S., Jialal I. Native pentameric C-reactive protein displays more potent pro-atherogenic activities in human aortic endothelial cells than modified C-reactive protein. Atherosclerosis (2006) 184:48–52. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.031.
25. Du Clos T.W., Mold C., Paterson P.Y., Alroy J., Gewurz H. Localization of C-reactive protein in inflammatory lesions of experimental allergic encephalomyelitis. Clin Exp Immunol (1981) 43:565–73.
26. Du Clos T.W. Function of C-reactive protein. Ann Med (2000) 32(4):274–8. doi: 10.3109/07853890009011772.
27. Du Clos T.W., Mold C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. Immunol Res (2004). Vol. 30(3)–261–77. doi:10.1385/IR:30:3:261.
28. Eisenhardt S.U., Thiele J.R., Bannasch H., Stark G.B., Peter K. C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties. Cell Cycle. 2009. Vol. 8(23):3885–92.10.4161/cc.8.23.10068.
29. Enocsson H., Sjöwall C., Skogh T., et al. Interferon-alpha mediates suppression of C-reactive protein: explanation for muted C-reactive protein response in lupus flares? Arthritis Rheum 2009;60(12):3755−60.
30. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med (1999). Vol. 340(6). P. 448–454. doi:10.1056/ NEJM199902113400607.
31. Hage F.G., Szalai A.J. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels and cardiovascular disease risk. J Am Coll Cardiol (2007). Vol. 50(12). P. 1115–1122. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.012.

32. Hattori Y., Matsumura M., Kasai K. Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein. Cardivasc.res. 2003. Vol. 58. P. 186–195.
33. Inatsu A., Kinoshita M., Nakashima H., Shimizu J., Saitoh D., Tamai S., et al. Novel mechanism of C-reactive protein for enhancing mouse liver innate immunity. Hepatology (2009). Vol. 49(6):2044–54. doi:10.1002/hep.22888.
34. Jialal K., Devaraj S., Venugopal S.K. C-reactive protein: Risk marker or mediator in atherothrombosis? Hypertension 2004. Vol. 44. P. 6–11.
35. Kaplan M.H., Volanakis J.E. Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system I. Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin. J Immunol. 1974. Vol. 112(6). P. 2135–2147.
36. Karadag O., Calguneri M., Atalar E., et al. Novel cardiovascular risk factors and cardiac event predictors in female inactive systemic lupus erythematosus patients. Clin Rheumatol. 2007. Vol. 26(5). P. 695−699.
37. Kim H.A., Chun H.Y., Kim S.H., et al. C-reactive protein gene polymorphisms in disease susceptibility and clinical manifestations of Korean systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2009. Vol. 36(10). P. 2238–2243.
38. Kingsley A., Jones V. Diagnosing wound infection: the use of C-reactive protein. Wounds UK. 2008. Vol. 4(4). P. 32–46.
39. Kobayashi S., Inoue N., Ohashi Y., Terashima M., Matsui K., Mori T., et al. Interaction of oxidative stress and inflammatory response in coronary plaque instability: important role of C-reactive protein. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003. Vol. 23. P. 1398–404. doi: 10.1161/01.ATV.0000081637. 36475.BC
40. Kurtz E.G., Ridker P.M., Rose L.M., Cook N.R., Everett B.M., Buring J.E., et al. Oral postmenopausal hormone therapy, C-reactive protein and cardiovascular outcomes. Menopause (2011) 18(1):23–9. doi: 10.1097/gme. 0b013e3181e750dd.
41. Li J.J., Fang C.H. C-reactive protein isn't only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular disease. Med. Hypothesis, 2004. Vol. 62. P. 499–506.
42. Li J., Chen J., Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. Clin Dermatol (2007) 25(1):9–18.10.1016/j.clindermatol.2006.09.007.
43. Lippi G., Caramaschi P., Montagnana M. et al. Lipoprotein-a and the lipid profile in patients with systemic sclerosis. Clin. Chim. Acta, 2006. Vol. 364(1–2), 345–348.
44. Lozovoy M.A., Simão A.N., Hohmann M.S., et al. Inflammatory biomarkers and oxidative stress measurements in patients with systemic lupus erythematosus with or without metabolic syndrome. Lupus 2011. Vol. 20(13). P. 1356−1364.
45. Marnell L., Mold C., Du Clos T.W. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. Clin Immunol (2005) 117(2):104–11.10.1016/j.clim.2005.08.004.
46. Mold C., Gewurz H., Du Clos T.W. Regulation of complement activation by C-reactive protein. Immunopharmacology (1999) 42:23–30.10.1016/S0162-3109(99)00007-7.
47. Mortensen R.F. C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. Immunol Res (2001) 24(2):163–76. doi:10.1385/IR:24:2:163
48. Nakada Y., Simajiri M., Shimabukuro M. et al. An elderly case of idiopathic retroperitoneal fibrosis. Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 1991. Vol. 28(6). P. 811–816.
49. Pandolfi A. C-reactive protein: a potential new molecular link between inflammation, thrombosis and vascular cell proliferation. Cardiovasc.Res. 2005. Vol. 68. P. 3–4.
50. Parish W.E. Studies on vasculitis. I. Immunoglobulins, 1C, C-reactive protein, and bacterial antigens in cutaneous vasculitis lesions. Clin Allergy (1971) 1:97–109.10.1111/j.1365–2222.1971.tb02451.x
51. Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update. J Clin Investig. 2003. Vol. 111(12). P. 1805–1812.
52. Povoa P., Coelho L., Almeida E., Fernandes A., Mealha R., Moreira P., et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. Clin Microbiol Infect (2005) 11(2):101–8.10.1111/j.1469-0691.2004. 01044.x
53. Pradhan A.D., Manson J.E., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. J Am Med Assoc (2001) 286(3):327–34. doi:10.1001/jama.286.3.327
54. Rezaieyazdi Z., Sahebari M., Hatef M.R., et al. Isthere any correlation between highly sensitive CRP and disease activity in systemic lupus erythematosus? Lupus 2011. Vol. 20(14). P. 1494−1500.
55. Rhodes B., Fürnrohr B.G., Vyse T.J. C-reactive protein in rheumatology: biology and genetics. Nat Rev Rheumatol 2011. Vol. 7(5). P. 282–289.
56. Ridker P.M., Hennekens C.H., Rifai N., Buring J.E., Manson J.E. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. Circulation. 1999. Vol. 100(7). P. 713–6. doi: 10.1161/01.CIR.100.3.230
57. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2000. Vol. 342(12). P. 836–843. doi:10.1056/NEJM200003233421202

58. Ryu J., Lee C.W., Shin J.A., Park C.S., Kim J.J., Park S.J., et al. FcγRIIa mediates C-reactive protein-induced inflammatory responses of human vascular smooth muscle cells by activating NADPH oxidase 4. Cardiovasc Res. 2007. Vol. 75(3). P. 555–565. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.04.027.
59. Shih P.B., Manzi S., Shaw P., et al. Genetic variation in C-reactive protein (CRP) gene may be associated with risk of systemic lupus erythematosus and CRP concentrations. J Rheumatol 2008. Vol. 35(11). P. 2171−2178.
60. Sjöwall C., Wetterö J. Pathogenic implications for autoantibodies against C-reactive protein and other acute phase proteins. Clin Chim Acta 2007. Vol. 378(1−2). P. 13−23.
61. Smith E.A., Kahaleh M.B., LeRoy E.C. The acute phase response in scleroderma. Differing responses to intravenous PGE1. Clin.Exp. Rheumatol., 1986. Vol. 4(4), 341–345.
62. Stuart R.A., Littlewood A.J., Maddison P.J., Hall N.D. Elevated serum interleukin-6 levels associated with active disease in systemic connective tissue disorders. Clin.Exp. Rheumatol., 1995. Vol. 13(1), 17–22.
63. Szalai A.J., van Ginkel F.W., Dalrymple S.A., Murray R., McGhee J.R., Volankis J.E. Testosterone and IL-6 requirements for human C-reactive protein gene expression in transgenic mice. J Immunol. 1998. Vol. 160(11). P. 5294–5299.
64. Szalai A.J., VanCott J.L., McGhee J.R., Volanakis J.E., Benjamin W.H. Human C-reactive protein is protective against fatal Salmonella enterica serovar typhimurium infection in transgenic mice. Infect Immun (2000) 68(10): 5652–6.10.1128/IAI.68.10.5652-5656.2000
65. Tada Y., Onoue H., Koarada S. et al. A case of idiopathic fibrosing mediastinitis presented with bilateral pleural effusion. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 2002. Vol. 25(2). P. 177–180.
66. Tillet W.S., Francis T. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of Pneumococcus. J Exp Med. 1930. Vol. 52(4):561–71. doi:10.1084/jem.52.4.561
67. Trial J., Potempa L.A., Entman M.L. The role of C-reactive protein in innate and acquired inflammation: new perspectives. Inflamm Cell Signal. 2016. Vol. 3(2). P. e1409.
68. Trojanowska M., Le Roy E.C., Kekes B. and Krieg T. Pathogenesis of fibrosis: type I collagen and the skin. J.Mol.Med., 1998. Vol. 76. P. 266–274.
69. Verma S., Kaliszewski M.A., Li S. et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function. Further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. Circulation. 2004. Vol. 109. P. 2058–2067.
70. Volanakis J.E. Human C-reactive protein: expression structure and function. Mol Immunol (2001) 38:189–97. doi:10.1016/S0161-5890(01)00042-6).
71. Vongpatanasin W., Tuncel M., Wang Z., Arbique D., Mehrad B., Jialal I. Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. J Am Coll Cardiol. 2003. Vol. 41(8). P. 1358–1363. doi:10.1016/S0735-1097(03)00156-6.
72. Weinhold B., Bader A., Valeria POLI, Rütehr U. Interleukin-6 is necessary, but not sufficient, for induction of the human C-reactive protein gene in vivo. Biochem J. 1997. Vol. 325(3). P. 617–621. doi:10.1042/bj3250617.
73. Williams R.C., HarmonM.E., Burlingame R., Du ClosT.W. Studies of serum C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. Rheumatol
74. Zelová H., Hošek J. TNF-α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. Inflamm Res. 2013. Vol. 62(7). P. 641–651. doi:10.1007/ s00011-013-0633-0.
75. Zhang D., Sun M., Samols D., Kushner I. STAT3 participates in transcriptional activation of the C-reactive protein gene by interleukin-6. J Biol Chem. 1996. Vol. 271(16). P. 9503–9509. doi:10.1074/jbc.271.16.9503.

УДК: 616-006.81-616-08

МЕЛАНОМА: ТАРГЕТ ТЕРАПИЯ

Ф.Ш. ХАМИДОВ, Д.З. МАМАРАСУЛОВА

Андижон давлат тиббиёт институти

РЕЗЮМЕ

МЕЛАНОМА: ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Ф.Ш. Хамидов, Д.З. Мамарасулова

В статье авторами представлены проблемы меланомы кожи. Авторы представили информацию о современной терапии меланомы кожи. Они высказали свое мнение о таргетной (биологической) терапии и предоставили данные об эффективности таких препаратов, как ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб.

Ключевые слова: меланома, биологическая терапия, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, лечение.

SUMMARY

MELANOMA: TARGETED THERAPY

F.Sh. Khamidov, D.Z. Mamarasulova

In the article, the authors present the problems of skin melanoma. The authors provided information on current therapy for skin melanoma. They expressed their views on targeted therapy (biological therapy) and provided data on the effectiveness of drugs such as ipilimumab, nivolumab and pembrolizumab.

Keywords: melanoma, targeted therapy, biological therapy, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, treatment.

ХУЛОСА

МЕЛАНОМА: ТАРГЕТ ТЕРАПИЯ

Ф.Ш. Хамидов, Д.З. Мамарасулова

Мақолада муаллифлар томонидан тери меланомасининг муаммолари келтирилган. Муаллифлар тери меланомасининг замонавий терапияси ҳақида маълумот беришган. Таргет (биологик) терапия ҳақида фикрларини билдиришиб, ипилимумаб, ниволумаб ва пембролизумаб каби препаратларнинг самарадорлиги бўйича маълумотлар келтиришган.

Калит сўзлар: меланома, таргет терапия, биологик терапия, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, даволаш.

Меланома – меланоцитлардан келиб чиққан терининг ёмон сифатли ўсма касаллигидир [3, 5]. Меланома биринчи навбатда тери касаллиги ҳисобланса-да, у тирноқлар соҳасида кузатилиши мумкин, конъюктивани, киприк танаси ва увеал трактни жароҳатлаб кўзни шикастлаши мумкин, мия қобиқларини ва тананинг шиллиқ қаватларини жароҳатлаши, оғизни ва жинсий аъзоларни шикастлашига олиб келади [16]. Регионар ва узоқ соҳалардаги лимфотугунларга ва тананинг бошқа аъзоларига метастаз бериб тажовузкор кечади, бу меланомани ўта хавфли қилиб, летал натижаларга олиб келиш ҳолатини орттиради [4].

Барча онкологик касалликлар орасида терининг ўсма касалликлари етакчи ўринлардан бирини эгаллайди, меланома эса 14,2% ҳолатларда учрайди [3]. Турли хил маълумотларга кўра, РФ да меланоманинг тарқалиши 2006–2016 йилларда 36–49,4% ни, 100 минг аҳолига 39,7–59,3 тани ташкил қилади [1, 2, 4]. 2017 йилда тери меланомасини 11 057 та янги ҳолати аниқланган. 2017 йилга келиб, ҳаммаси бўлиб 89 822 нафар терини меланомаси билан оғриган беморлар қайд этилган, бу 100 минг аҳолига 61,2 тага тенг бўлган [5]. 2016 йилда меланома структурасида 61,01% ни аёллар ва 38,99% ни эркаклар ташкил қилган. 2015–2015 йилда меланома билан оғриган беморларнинг ўртача ёши 61 ёшни ташкил этган, аёлларда бу кўрсаткич ўртача 61,5 ёшни, эркакларда эса 60,4 ёшни кўрсатган. Статистик маълумотларга кўра, меланома билан оғриган беморларда ўртача ёш бошқа терининг ёмон сифатли ўсмалари орасида 7 йилга пастлиги аниқланган [1, 4]. 2006–2016 йиллар даврида меланомадан вафот этиш 100 минг аҳолига 2,13–2,52 га тўғри келган. 2016 йилда 1710 нафар эркак ва 1991 нафар аёллар меланомадан вафот этган [1, 5]. Жаҳонда, шунингдек, РФда ҳам меланома билан касалланиш ва тарқалиши юқори даража эканлиги таъкидлаб ўтилган. Оврупада меланома билан касалланиш 100 минг аҳолига 10–25 та ҳолат бўлса, Америка Қўшма Штатларида 20–30 тани ташкил қилган. Австралияда ка-

салланиш даражаси 100 минг аҳолига 50–60 та ҳолатга етган. Меланома терининг ёмон сифатли ўсмалари билан боғлиқ ўлимларнинг 90% ни ташкил қилади [16]. 90% ҳолатларда меланома диагнози дастлабки босқичларида, меланома локал ўсма ҳолатида бўлганида аниқланади. Бундай ҳолатларда 10 йил давомида беморларнинг омон қолиш даражаси 75–85% ни ташкил қилади.

2018 йилда Ўзбекистонда меланома билан касалланиш 0,4 ни ташкил қилган бўлиб, тери меланомасининг 124 та янги ҳолати аниқланган, диагноз морфологик текширувда 114 (91,9%) нафарида тасдиқланган, 13 нафарида I босқичи, 54 нафарида II босқичи, 31 нафарида III босқичи ва 8 нафарида IV босқичи аниқланган. 141 нафари учётдан чиқарилган бўлса, 5 йиллик омон қолиш 349 нафари пациентларда кузатилиб, 36,6% ни ташкил қилган. Шу беморларнинг 3 нафари Андижон вилоятида аниқланган. 2018 йилга келиб, Республикада ҳаммаси бўлиб 466 нафар тери меланомаси билан оғриган беморлар диспансер кузатувида бўлишган.

Тери меланомаси метастазларининг асосий йўллари 2 хил бўлиб, лимфоген ва гематоген бўлади. Метастазлар мавжудлигида касалликнинг оқибати ёмон ҳисобланади. Регионар лимфатугунларда метастаз мавжудлигида ўн йилда пациентларнинг омон қолиши 20–40% ни ташкил қилади, метастазлар узоқ соҳаларда жойлашганида омон қолиш 6–9 ойгача қисқаради, бу ички аъзоларни касалликка жалб қилинганига ва ўсманинг тажовузкорлигига боғлиқ [16].

Антитаналарнинг терапевтик эффекти XIX асрдаёқ аниқланган, бу дифтерия ва қоқшол (столбняк) токсинларидан фойдаланилганида кузатилган [17]. Аммо 1960 йилга келиб антиталарнинг тузилишига характеристика берилган, кейинчалик моноклонал антитаналар усули кашф қилинган [29]. Муромонаб биринчи моноклонал антитана ҳисобланади ва у 1986 йили трансплантологияда фойдаланиш учун маъқулланган [7]. 2012 йилда ревматоидли артритни даволаш учун адалимумаб – инсон моноклонал антитанаси тўлиқ маъқулланган. Ҳозирги кунда 30 дан ортиқ моноклонал антитаналар фаол бўлиб, улар тиббиётда муваффақиятли қўлланиб келинмоқда [30].

Моноклонал антитаналар. Антитаналар кўплаб касалликларни даволашда юқори терапевтик потенциалга эга, бунга уларни мақсадли молекулага ёки антигенга юқори даражада спецификлиги ва аффинлиги сабабчи бўлиб, бу юқори самарадорликнинг ножўя эффектлари пастлиги билан ифодаланади; антитаналарни турли хил таъсирининг механизми рак, яллиғланишли ва аутоиммун касалликларни даволашда қўллаш учун имкон беради [3, 28].

Антитаналар – бу иммуноглобулинлар (Ig) бўлиб, В-лимфоцитлар томонидан ишлаб чиқарилади, улар Y-шаклга эгадирлар ва 4 та полипептид занжиридан (2 оғир ва 2 та енгил) ташкил топган бўлади. Ҳар бир занжир 2 та соҳадан иборат бўлади. Ҳар бир занжир константа ва вариабель соҳаларидан бўлиб, улар ҳам таркибида енгил ва оғир доменларни сақлайди. Антитаналарнинг бешта изотопи мавжуд – IgG, IgM, IgE, IgA, IgD ва уларнинг ҳар бири ўзининг маълум бир вазифасини бажаради [11, 12, 15, 20, 24]. Бирламчи иммун жавоб воситачилик қилган IgM синфидаги (классидаги) антитаналари синтези туфайли амалга ошади. Бу синф (класс) комплемент тизими фаоллаши ҳисобига антигеннинг фагоцитоз бўлишига ёрдам беради. IgA тузилиши бўйича димер бўлиб, шиллиқ қаватларда экспрессия билан ифодаланади. Бундан ташқари, IgA сўлак ва кўкрак сути каби биологик суюқликларнинг компоненти ҳисобланади. IgE асосан ўпка ва терида ишлайди ва гиперсезувчан реакцияларда ва аллергик реакцияларда катта роль ўйнайди, семиз ва базофил ҳужайраларга яқинлиги мавжуд. IgD асосан содда В-лимфацитлар юзасида ифодаланади. Ўз навбатида IgG антитаналарнинг асосий синфи (класси) ва иммун жавобнинг иккинчи фазаси компоненти ҳисобланади. IgG антитанасининг 4 та кичик синфи (подкласс) (IgG1–4) мавжуд. IgG кичик синфини (подклассини) асосий фарқи бўлиб, иммун ҳужайралар бўлаги (фрагменти) нинг Fc рецепторларига яқинлигидир (аффинлигидир) [22, 24].

Антитанаанинг молекуласи иккита Fab-доменга эга бўлиб, антиген боғловчи қисми ва Fc кристалланувчи бўлагидан иборат бўлади. Fab-бўлаги таркибида жуфт вариабел доменларнинг енгил ва оғир занжирлари – VH ва VL дан ташкил топган бўлади, Fc бўлагининг функцияси эса рецепторларинг юзасидаги турли хил молекулалари билан боғланганлиги аниқланган, бу антитанани эффекторлик функциясини бажаришга имкон беради. Fc бўлак Fcg-рецепторлари (FcgR) ва C1 (C1q) комплементини комплексининг биринчи субкомпоненти билан ўзаро ҳаракат қилади, бу антитаналарнинг асосий функциясини (антитанага қарам ҳужайрали цитотоксиклик (ADCC), комплементга қарам цитотоксиклик (CDC), антитанага қарам ҳужайрали фагоцитоз (ADCP), трогоцитоз, медиатрлар секрецияси индукцияси ва эндоцитоз опсонли бўлакчаси) амалга оширишга имкон беради, ҳамда FcRn-рецептор билан ўзаро ҳаракати орқали антитаналар таъсирининг давомийлигини аниқлайди [11, 24].

1970 йилларда гибридомли технологиялар орқали сичқонлар моноклонал антитаналари кашф этилган. Гибридомли технология – бу ўлмас ҳисобланган сичқонлар миелом ҳужайраларининг қўшилишидан ва иммунлашган ҳайвонларнинг В-лимфоцитлардан иборат бўлиб, терапевтик имкониятларнинг янги даврини очди [29]. «Моноклонал антитана» термини атамаси) бу антитаналарнинг тузилиши бўйича

бир хил ва В-лимфоцитларнинг битта клонидан келиб чиққанлигини билдиради [10]. Бироқ, сичқонларнинг моноклонал антитаналарини терапевтик қўлланиши улар юқори иммуногенлиги билан чегараланган, яъни сичқонлар моноклонал антитаналарнинг киритилишига жавобан инсон организмида антитаналар шаклланиши сабабли деб ҳисобланади. Биринчи навбатда, бу моноклонал антитаналарни организмдан янада тезроқ чиқариб ташланишига имкон беради, демак терапевтик самарага эришиш учун қийинчиликлар келтириб чиқаради. Бошқа томондан, иммун комплексларнинг ҳосил бўлиши бир қатор органлар (аъзолар)ни, масалан, буйракни токсик жароҳатланишига олиб келади [21]. Моноклонал антитаналар соҳасида кейинги ишланмалар ва такомиллаштиришлар химер моноклонал антитаналарнинг яратилишига олиб келди, шунингдек, юқори иммуногенлиги билан фарқ қилувчи, улар инсон константаси ва вариабел сичқонлар соҳаларидан ташкил топганлиги аниқланди [10, 21]. Кейинги қадам бўлиб, инсонийлаштирилган (гуманизмли) моноклонал антитаналарни яратиш бўлди, улар вариабел сичқон соҳалари қисмини таркибида сақлайди, шундан сўнгина тўлиқ инсон моноклонал антитаналарни [10]. Умуман олганда, моноклонал антитаналар ҳозирда кўрсаткичлари кенг спектрли бўлган терапевтик препаратларнинг энг тез ўсадиган синфидир. Керакли мақсадга юқори спецификлик борлиги ҳисобига моноклонал антитанали терапияни турли хил касалликларни даволаш учун имконият яратади. Бундан ташқари уларни организмдаги ўзига хос метаболизми (жигар ва буйракда улар метаболизмга учрамайди) ҳисобига моноклонал антитаналар билан терапия тез-тез қабул қилишни талаб этмайди [15].

Бошқа томондан, моноклонал антитаналардан фойдаланиш уларнинг нархи билан чегараланган. Кўплаб тадқиқотчиларнинг намойиш қилишича, моноклонал антитаналарнинг терапевтик самарадорлигига эришиш учун улар кўп миқдорда, 8–18 дозагача киритилиши лозим. Бу ўз навбатида ишлаб чиқариш нархининг ортишига ва ўз навбатида якуний маҳсулотнинг қимматлашига олиб келади [41]. Бундан ташқари, моноклонал антитаналар молекулаларининг катта ўлчамлари ҳисобига ўсмалар ичига ёмон киради ва тақсимланади, айниқса ўсмалар суяк ва бош мияда жойлашганида. Бу ўз навбатида, ўсма тўқималарига ва нишон ҳужайралари ичига кириб боришга қўшимча қийинчилик яратади, даволашнинг самарадорлиги камаяди [8, 31]. Шунингдек, молекулалари ўлчами катталигидан моноклонал антитаналар ҳужайра ичига кира олмайдилар, демак, унинг ҳаракати ҳужайра ташқарисидаги молекулалар билан боғланиш ҳисобига амалга ошади [31]. Моноклонал антитаналар билан даволашга резистентлик улардан фойдаланишда муаммолар келтириб чиқаради [34].

Меланомани даволашда моноклонал антитаналар. Яна бир муҳим ҳодисалардан бири бу иммун назорат нуқталари ингибиторларининг кашф этилишидир. Бу ҳолатда моноклонал антитаналар билан ўтказилган терапия иммун эффектор ҳужайралари фаоллигини босадиган, чегаралайдиган сигнал йўллари блокировкасига ва бузилишига олиб келади, ва ёмон сифатли ўсмаларнинг кўплаб турларида муваффақиятли қўлланмоқда. Шундай қилиб, иммун тизимининг фаоллашуви қатъий ва давомий ўсмага қарши иммунитетни шаклланишига олиб келади [26, 32]. Меланомани даволашда фойдаланилаётлган моноклонал антитаналар иммун назоратига нуқталарни ингибиторлари томонга йўналтирилган, хусусан, цитотоксик Т-лимфоцитлар (CTLA-4) ва дастурлаштирилган ҳужайрали ўлим рецепторлари (PD-1) билан ассоциациялашган белок 4 га. Биринчи меланомани даволаш учун фойдаланиладиган моноклонал антитаналарни тўлиқ инсон препарати 2011 йили ишлаб чиқарилган ипилимумаб препарати эди, у CTLA-4 ни босишга, тўхтатишга қарайтилганди. Тадқиқотга қўшилган 676 нафар меланоманинг III ва IV босқичидаги беморларда ипилимумаб препарати қўлланилиши пациентларни умумий омон қолиши (УОҚ) ошишига олиб келди. Кейинчалик 2014 йилда анти-PD-1-моноклонал антитаналарни (гуманизацияланштирилган пембролизумаб ва тўлиқ инсоний ниволумаб) қўллашга рухсат олинди [19]. Иммуносупрессив назоратли нуқталар CTLA-4 ва PD-1 иммун жавобни бошқаришда муҳим роль ўйнайди. Ёмон сифатли ўсма касалликлари мавжудлигида антигенлар антигенпрезентацияловчи ҳужайра сифатида тақдим этилади, асосан лимфатик тугунларда дендритик ҳужайралар кўринишида, бу Т-лимфоцитларнинг фаоллашишини стимуллайди ва ўз навбатида кейинчалик ўсма антигенларига специфик бўлган цитотоксик Т-лимфоцитлар ишлаб чиқарилишига ва пролиферациясига олиб келади. Иммун жавобни бундай бирламчи фаоллашуви иккита бир вақтда кузатиладиган механизмлар томонидан амалга оширилади. Бир томондан, антигенпрезентацияли ҳужайралар юзасидаги гистомувофиқлик асосий комплексини компонентлари билан ўзаро таъсири орқали Т-ҳужайра рецепторининг фаоллашуви амалга ошиши керак. Бошқа томондан иммун тизимининг фаоллашуви Т-лимфоцитлар-CD28ларни B7-лиганд (CD80 ёки CD86) билан ўзаро ҳаракати йўли орқали таъминланади [39]. Т-лимфоцитларни ҳужайра ичи везикулаларида жойлашган CTLA-4 ҳужайра мембранасига силжийди, кўчиб ўтади. CD28 ни гомологи бўлган CTLA-4 B7-лигандага (CD80 ва CD86) ўта юқори аффинликка эга, шундай қилиб CD28 ва CD80/CD86 орасидаги боғ ҳосил бўлишини олдини олади [14]. Бунинг натижасида Т-лимфоцитлар фаоллиги бостирилади, бу умуман ўсмаларга

қарши иммун жавобнинг самарадорлиги пасайишига олиб келади. Анти-CTLA-4-моноклонал антитаналар самарадорлиги ADCC ёки ADCP билан боғланган [13]. Бундан ташқари, PD-1/PD-L1 ларнинг ўзаро ҳаракати муҳим роль ўйнайди. PD-1 кўплаб ҳужайраларни юзасига экспрессия бўлади, буларга Т-, В-лимфоцитлар, макрофаглар, натурал киллерлар ва антиген-презентацияловчи ҳужайралар киради [40]. PD-1 ни Т-лимфоцитларни юзасига экспрессия бўлиши трансформацияланувчи b ўсиш фактори (омилига) ва бир қатор цитокинлар, жумладан (интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-7, ИЛ-15, ИЛ-21) томонидан стимулланади, бир вақтнинг ўзида интерферона-g ни секрецияси ўсма ҳужайралари юзасида PD-L1 ва PD-L2 экспрессиясини стимуллаши мумкин. PD-1/PD-L1 комплекси Т-ҳужайравий жавобни босиб, иммун қаршиликка олиб келади [23]. Тадқиқотларда аниқланишича, PD-1/PD-L1 компонентларини иммун терапия томонидан нишонга олиниши, анти-CTLA-4-моноклонал антитаналардан фойдаланишдан кўра янада истиқболли терапия сифатида қабул қилинади. Жумладан, пембролизумаба билан фойдаланилган анти-PD-1-терапияда меланоманинг III ва IV босқичи билан оғриётган беморларда ипилимумаб (анти-CTLA-4) билан ўтказилган терапия таққосланганда ножўя таъсирлар кам ривожланган, дори воситасини қабул қилиш яхши бўлган. Бундан ташқари, пембролизумабли (анти-PD-1) терапия беморларда ипилимумаб (анти-CTLA-4) терапияси қўлланилган беморларга нисбатан 2 йиллик УОҚ нинг ортишига олиб келгани кузатилди, ўз навбатида бу 55% ва 43% ни ташкил қилди [33]. Шунингдек, анти-PD-1-моноклонал антитанани бошқа дори воситасидан (ниволумаб ва ипилимумаб) фойдаланиб ўтказилган таққословчи тадқиқотда, ўз навбатида 52% ва 34% ташкил қилган ҳамда УОҚ 3 йиллиги ортгани аниқланган [42].

Меланомани даволашда моноклонал антитаналарнинг қўлланиши натижалари. 2010 йилгача ўтказилган тери меланомаси билан боғлиқ клиник тадқиқотларда, стандарт терапия билан дакарбазин қўлланилган турли хил терапия турларида, беморларда УОҚ яхшиланиши аниқланмаган. Метастатик меланома диагнози мавжуд бўлган пациентларнинг ½ қисмига яқини 1 йил давомида омон қолишган (ОҚ), 3 йиллик ОҚ эса бор-йўғи 3% ни ташкил қилган [29, 37]. Аммо ўсмаларни иммунология соҳасини тадқиқотларига ва биологик иммун терапияни меланомани даволашда маълум бир нишон-молекулаларга йўналтирилган моноклонал антитаналар қўллаш учун ишлаб чиқарилган ишланмаларда пациентларда УОҚ ортиши аниқланган. Иммун назорат нуқталари ингибиторлари қўлланилган терапиянинг тўлиқ жавоби билан, меланоманинг IV босқичида ташхиси қўйилган беморларда 1 йилда УОҚ 100% ва кейинга ҳар бир йилда эса 95,7% ни ва 87,7% ни ташкил қилган. Иммун терапия қисман жавоб берганида 1 йиллик омон қолиш 89,5% ни ташкил қилган, 2 ва 3 йилликда эса пациентларда бу кўрсаткич 84,4 % га тенг бўлган [6]. Ипилимумаб қўлланилган тадқиқотда, беморларда 1 ва 2 йиллик омон қолиш назорат гуруҳига таққосланганда, ипилимумабда 46 ва 24% ни, назорат гуруҳи учун 25 ва 14% ни ташкил қилган [9]. 2015 йилда D. Schadendorf ва ҳаммуаллифлар томонидан меланома билан оғриган беморларда даволашнинг самарадорлиги ва узоқ муддатли омон қолишни аниқлаш учун катта тадқиқот ўтказилган. Тадқиқотга ипилимумаб олган 5 мингга яқин беморлар киритилган. Уч йиллик омон қолиш даражаси 21% ни ташкил қилди ҳамда кейинчалик бу кўрсаткич ўзгармаган. Аммо беморларнинг 18–23% да аутореактив лимфоцитларни фаоллашуви эффекти пайдо бўлган. Энг кенг тарқалган ножўя реакциялардан колит, теридаги жароҳатлар ва эндокринопатия кузатилган [38]. Анти-PD-1-моноклонал антитаналар анти-CTLA-4 га нисбатан катта самарага эга эканлиги аниқланган. Шундай қилиб, режим бўйича ҳар 2 ва 3 ҳафтада пембролизумабни ҳамда ҳар 3 ҳафтада буюрилган ипилимумаб олган беморлар гуруҳида солиштирилганда, 1 йиллик омон қолиш даражаси пембролизумаб гуруҳида юқори бўлгани аниқланган ва 74,1% ва 68,4% бўлган, ипилимумаб терапиясида 58,2% ни ташкил қилган [36]. Ниволумабли монотерапияда 1 йилли омон қолиш даражаси 72,9% ни ташкил қилган [35]. Ниволумабда ҳам, пембролизумабда ҳам қўлланилган тадқиқотларда, ипиоимумабга таққосланганда ҳавфсизлик профили авзалроқ бўлгани намойиш қилинган. Пациентларда 10,1–13,3% ҳолатларда номақбул ножўя реакциялар кузатилган. Барча номақбул реакциялар глюкокортикоидлар қабул қилиниши билан тўхтаган [35, 36].

Янада истиқболли йўналиш бўлиб, бир неча моноклонал антитаналардан фойдаланилган комбинацияли иммунотерапия бўлди. Масалан, меланома билан оғриган беморларда ўсмаларга қарши иммун жавобнинг кучайиши учун ипилимумаб ва ниволумаблар комбинацияда қўлланиши орқали амалга ошириш мумкин экан. Бир қатор тадқиқотларда метастатистик неоперабел меланома билан оғриган беморларда комплексли комбинацияли терапиянинг устунлиги моноклонал антитаналар билан монотерапия ўтказилганда кузатилди. Ўтказилган терапияга юқори частотали жавоб беморларда 57,8% гача етиб борган [18]. Омон қолиш даражаси комбинацияли терапияда юқорироқ ва 64% ни ташкил қилган, ниволумаб билан ўтказилган монотерапияда бу кўрсаткич 59% ни, ипилимумабдан фойдаланиб ўтказилган терапияда 45% ни кўрсатган. Аммо комбинацияли терапия ўз ортидан токсик хавф ортишини келтириб чиқарган. Ножўя реакциялар комбинацияли терапияда 85,5% пациентларда

кузатилган. Ниволумаб билан ўтказилган монотерапияда ножўя реакциялар 82,1% ҳолатларда, ипилимумабли терапияда эса 86,2% ҳолатларда аниқланган. Энг кўп ножўя реакциялардан диарея (44,1%), умумий ҳолсизлик (35,1%) ва тери қичишиши (33,2%) кузатилган [25].

Аммо T. Amaral ва ҳаммуаллифлар (2020 й.) томонидан ўтказилган тадқиқотларда УОҚ меланоманинг IV босқичи билан оғриган беморларда моноклонал антитаналар билан комбинацияли терапия ва монотерапияда ножўя реакцияларда фарқ бўлмаган. Буни кейинги кузатувлар даврини ўта қисқа, яъни 3 йиллик бўлгани билан тушунтириш мумкин ва кузатув муддатининг узайтирилиши билан аниқ статистик фарқни олиш мумкин. Бир, 2 ва 3 йиллик беморларнинг омон қолиши, тахминан 72%, 54% ва 42% га навбати бўйича мос келади. Бундан ташқари, бу тадқиқотда пациентларни УОҚ кўрсаткичлари дастлабки тадқиқотларда хабар берилганидан кўра пастлиги келтирилган. Муаллифлар буни, тадқиқотларда иштирок этган 19% пациентларда мияда, 36% да жигарда метастазлар мавжудлиги билан тушунтиришади ва бу моноклонал антитанали терапияга бўлган жавоб реакциясини яққол ёмонлаштиради [6].

Аксинча, G. Long ва ҳаммуаллифларнинг (2017 й.) текширишида, комбинацияли терапияни бош мияда метастаз мавжуд бўлган тери меланомаси билан оғриган пациентларни даволашда тавсия қилишган. Новолумаб ва ипилимумаб билан комбинация ниволумаб ва плацебо даволаш усуллари таққосланган тадқиқотда комбинацияли терапияга жавоб 44% ни ташкил қилган бўлса, монотерапияга 20% бўлган. 6 ойлик омон қолиш пациентлар орасида 50% ни ташкил қилган [27].

Шундай қилиб, моноклонал антитаналар қўлланиладиган таргет (биологик) терапиянинг кўрсатишича, тери меланомаси диагнози қўйилган пациентларда бу даволаш усуллари юқори самарадорлигини кўрсатди, бу пациентларда ОҚ кўрсаткичлари ортгани билан ўз тасдиқини топган [3]. Моноклонал антитаналарнинг комбинацияли терапияси самарадор бўлса-да, ножўя белгилар ҳосил қилишидаги хавфнинг ортишига олиб келиши мумкин.

Демак, ипилимумаб, ниволумаб ва пембролизумаб каби иммун назоратли нуқталарни ингибиторлари билан даволаш тери меланомаси терапиясининг истиқболли йўналиши ҳисобланади ва ҳозирда бу соҳада фаол тадқиқотлар давом эттирилмоқда. Таргет терапия билан (ипилимумаб, ниволумаб ва пембролизумаб каби моноклонал антитаналар билан) даволашни Фарғона водийси шароитларида ўрганиш, тери меланомасини текширишда бир босқич бўлиши мумкин.

АДАБИЁТЛАР

1. Кабанова М.А. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости меланомой в России в 2015 г. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2017. № 3. С. 23–36.
2. Канева П.Л., Мильчаков Д.Е. Сравнительная характеристика заболеваемости меланомой в некоторых субъектах Приволжского федерального округа. Междунар. научно-исследовательский журнал. 2015. № 2(33). С. 38–39.
3. Кравченко А.С. Биологическая терапия меланомы. Consilium Medicum. 2020. № 22(7). С. 29–32.
4. Малишевская Н.П., Соколова А.В., Демидов Л.В. Современное состояние заболеваемости меланомой кожи. Мед. совет. 2018. № 10. С. 161–165.
5. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. 2018.
6. Amaral T., Seeber O., Mersi E. et al. Primary Resistance to PD-1-Based Immunotherapy – A Study in 319 Patients with Stage IV Melanoma. Cancers. 2020. Vol. 12 (4). P. 1027.
7. Beck A., Wurch T., Bailly C., Corvaia N. Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies. Nat Rev Immunol. 2010. Vol. 10. P. 345–352.
8. Beckman R.A., Weiner L.M., Davis H.M. Antibody constructs in cancer therapy: protein engineering strategies to improve exposure in solid tumors. Cancer. 2007. Vol. 109(2). P. 170–179.
9. Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I. et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J Clin Oncol. 2010. Vol. 28(19). P. 3167–3175.
10. Brunton L., Chabner B.A., Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth. McGraw-Hill Education/ Medical. 12 edition (16 Feb. 2011).
11. Chiu M.L., Goulet D.R., Teplyakov A., Gilliland G.L. Antibody Structure and Function: The Basis for Engineering Therapeutics. Antibodies (Basel). 2019. Vol. 8(4). P. 55.
12. Daeron M. Fc receptor biology. Annu Rev Immunol 1997. Vol. 15. P. 203–234.
13. Du X., Tang F., Liu M. et al. A reappraisal of CTLA-4 checkpoint blockade in cancer immunotherapy. Cell Res. 2018. Vol. 28(4). P. 416–432.
14. Egen J.G., Allison J.P. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 accumulation in the immunological synapse is regulated by TCR signal strength. Immunity. 2002. Vol. 16(1). P. 23–35.
15. Foltz I.N., Karow M., Wasserman S.M. Evolution and Emergence of Therapeutic Monoclonal

Antibodies. Circulation. 2013. Vol. 127. P. 2222–2230.
16. Garbe C., Peris K., Hauschild A. et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2016. Eur J Cancer 2016. Vol. 63. P. 201–217.
17. Haurum J.S. Recombinant polyclonal antibodies: the next generation of antibody therapeutics? Drug Discov Today. 2006. Vol. 11. P. 655–660.
18. Hodi F.S., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (Check Mate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018. Vol. 19. P. 1480–1492.
19. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010. Vol. 363(8). P. 711–723.
20. Janda A., Bowen A., Greenspan N.S., Casadevall A. Ig Constant Region Effects on Variable Region Structure and Function. Front Microbiol 2016. Vol. 7. P. 1–10.
21. Katzung B., Masters S.B., Trevor A.J. Basic and Clinical Pharmacology, 11th Edition (Lange Basic Science). McGraw-Hill Medical. 11 edition (1 Aug. 2009).
22. Keizer R.J., Huitema A.D., Schellens J.H., Beijnen J.H. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010. Vol. 49. P. 493–507.
23. Kil S.H., Estephan R., Sanchez J. et al. PD-L1 is regulated by interferon gamma and interleukin 6 through STAT1 and STAT3 signaling in cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 2017. Vol. 130 (Suppl. 1): 1458.
24. Kolar G.R., Capra D.J. Immunoglobulins: structure and function. In: Paul W.E., ed. Fundamental Immunology. 5th ed. Philadelphia, P.A.: Lippincott Williams & Wilkins. 2003.
25. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Abstract CT075: Overall survival (OS) results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naпve patients with advanced melanoma (CheckMate 067). Cancer Res. 2017. Vol. 77 (Suppl. 13): CT075.
26. Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science 1996. Vol. 271 (5256). P. 1734–1736.
27. Long G.V., Atkinson V., Menzies A.M. et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti PD1 Brain Collaboration (ABC). 2017. Abstract 9508.
28. Masami S., Chie K., Atsuhiko Kato. Concise Review Therapeutic antibodies: their mechanisms of action and the pathological findings they induce in toxicity studies. J Toxicol Pathol. 2015. Vol. 28. P. 133–139.
29. Mc Dermott D., Lebbe C., Hodi F.S. et al. Durable benefit and the potential for long-term survival with immunotherapy in advanced melanoma. Cancer Treatment Rev. 2014. Vol. 40(9). P. 1056–1064.
30. Nelson A.L., Dhimolea E., Reichert J.M. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. Nat Rev Drug Discov. 2010. Vol. 9. P. 767–774.
31. Peters S., Stahel R.A. (eds): Successes and Limitations of Targeted Cancer Therapy. Prog Tumor Res Basel Karger. 2014. P. 41.
32. Pons-Tostivint E., Latouche A., Vaflard P. et al. Comparative analysis of durable responses on immune checkpoint inhibitors versus other systemic therapies: a pooled analysis of phase III trials. JCO Precis Oncol. 2019. Vol. 3. P. 1–10.
33. Przepiorka D., Ko C.W., Deisseroth A. et al. FDA approval: blinatumomab. Clin Cancer Res. 2015. Vol. 21(18). P. 4035–4039.
34. Reslan L., Dalle S., Dumontet C. Understanding and circumventing resistance to anticancer monoclonal antibodies. MAbs. 2009. Vol. 1(3). P. 222–229.
35. Robert C., Long G.V., Brady B. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015. Vol. 372 (4). P. 320–330.
36. Robert C., Schachter J., Long G.V. et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015. Vol. 372(26). P. 2521–2532.
37. Rogiers A., Boekhout A., Schwarze J.K. et al. Long-Term Survival, Quality of Life, and Psychosocial Outcomes in Advanced Melanoma Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. J Oncol. 2019. 5269062.
38. Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C. et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data from Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. J Clin Oncol. 2015. Vol. 33(17). P. 1889–1894.
39. Sharpe A.H. Mechanisms of costimulation. Immunol Rev. 2009. Vol. 229 (1). P. 5–11.
40. Simon S., Labarriere N. PD-1 expression on tumor-specific T cells: friend or foe for immunotherapy? Oncoimmunology. 2017. Vol. 7(1). e1364828–e1364828.
41. Tang P., Liang S., Xu J. et al. Screening of Monoclonal Antibodies for Cancer Treatment. J Clin Exp Oncol. 2018. Vol. 7. P. 4.
42. Wan M.T., Ming M.E. Nivolumab versus ipilimumab in the treatment of advanced melanoma: a critical appraisal. Br J Dermatol. 2018. Vol. 179(2). P. 296–300.

УДК:616-052:61:612.013.1

МЕТОДОЛОГИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ В МЕДИЦИНЕ

А.У. МИРЗАЕВ, А.Б. РАХМАТОВ, Т.У. ИСОКУЛОВ, К.К. РАХМАТОВ, А.А. МИРЗАЕВА

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

РЕЗЮМЕ

МЕТОДОЛОГИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ В МЕДИЦИНЕ

А.У. Мирзаев, А.Б. Рахматов, Т.У. Исокулов, К.К. Рахматов, А.А. Мирзаева

В статье рассмотрены психоэмоциональные факторы, влияющие на качество жизни пациентов с невралгией тройничного нерва, врожденным буллезным эпидермолизом, перенесшие операции на кишечнике с установлением колостом, больных с ишемической болезнью сердца и организация их социальной адаптации. Методология оценки критериев качества жизни этих пациентов. На основе анализа этиопатогенетических факторов проявления вышеуказанных заболеваний, указать принципы исследования качества жизни пациентов.

Ключевые слова: невралгия тройничного нерва, врожденный буллезный эпидермолиз, колостома, ишемическая болезнь сердца, аритмия, этиопатогенез, психоэмоциональные факторы, организация социальной адаптации, качество жизни.

SUMMARY

МЕТОДОЛОГИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ В МЕДИЦИНЕ

A.U. Mirzaev, A.B. Rakhmatov, T.U. Isokulov, K.K. Rakhmatov, A.A. Mirzaeva

The article discusses the psycho-emotional factors that affect the quality of life of patients with trigeminal neuralgia, congenital epidermolysis bullosa, who underwent intestinal surgery with the establishment of a colostomy, patients with coronary heart disease and the organization of their social adaptation. Methodology for assessing the criteria for the quality of life of these patients. Based on the analysis of etiopathogenetic factors in the manifestation of the above diseases, indicate the principles for studying the quality of life of patients.

Keywords: trigeminal neuralgia, congenital epidermolysis bullosa, colostomy, ischemic heart disease, arrhythmia, etiopathogenesis, psychoemotional factors, organization of social adaptation, quality of life.

Авиценна в своих трудах описывал приступообразные головные боли на одной половине головы, приводящие физическому и психическому истощению пациентов. Русский врач, мыслитель, гуманист, Сергей Петрович Боткин говорил -«лечить не болезнь, но больного» – все эти описания великих ученных предсказывали в будущем важность исследований психологического состояние пациента.

На современном этапе развития медицины обсуждать качества жизни, по определению известного ученого академика Юрия Леонидовича Шевченко означает «…говорить о науке на языке науки…», и это связано с тем, что все большее значение имеют субъективные ощущения пациента [10].

По определению академика Александра Николаевича Коновалова невралгия тройничного нерва – одно из тяжелейших заболеваний, которое само по себе не представляет прямой опасности для жизни, но сопровождается такими физическими и эмоциональными страданиями, что делает существование больного невыносимым, и может явиться причиной суицида.

По данным многочисленных мировых исследователей, этиологическим фактором невралгии тройничного нерва (НТН) в 94–95% наблюдений является давление на корешок тройничного нерва мозжечковыми артериями, другими сосудами и спаечными процессами в задней черепной ямке [16, 19].

Среди современных методов хирургического лечения невралгии тройничного нерва более эффективным является микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва у ствола головного мозга, которая являясь реконструктивным и не разрушая нервные корешки, устраняет болевой синдром [16].

В современном этапе развития медицины более актуальной становится проблема повышения качества жизни (КЖ) пациентов неврологическими заболеваниями, в том числе невралгией тройничного нерва (НТН). Это объясняется тем, что НТН является одним из наиболее значимых в медицинском, психологическом и социальном плане неврологических заболеваний. В настоящее время качество жизни больного является важным, а в некоторых ситуациях – основным критерием

оценки эффективности лечения в клинических исследованиях. Качество жизни отражает влияние заболевания и лечения на благополучие пациента и характеризует его физическое, эмоциональное, социальное благополучие, которое изменяется под влиянием заболевания или его лечения [6, 18].

Исследование качества жизни все шире используется в клинической медицине, так как позволяет, с одной стороны, глубже изучить влияние болезни на различные составляющие здоровья пациента, с другой, выявить дополнительные преимущества или недостатки проводимой терапии. Внедрение в клиническую практику современных технологий исследования качества жизни открыло доступ к важной информации о сферах функционирования больного, которые могут быть использованы, как для разработки лечебно-реабилитационных программ, так и для мониторинга состояния больного в процессе лечения [6, 18].

Болевой синдром является наиболее сильным агрессором для организма человека, всегда её присутствие ухудшает качества жизни пациентов.

Врождённый буллёзный эпидермолиз – гетерогенная группа генетических заболеваний кожи, обусловленных мутациями в генах структурных белков дермоэпидермального соединения. Врождённый буллёзный эпидермолиз (ВБЭ) характеризуется преимущественным поражением кожи и слизистых оболочек, возникающим на фоне незначительной механической травмы [3, 14]. В настоящее время выделены 4 основных типа ВБЭ (простой, пограничный, дистрофический и синдром Киндлера) и около 30 клинических подтипов [3, 11] Кроме того, новые клинические фенотипы были выявлены благодаря обнаружению мутаций в генах CD151, PLEC1a, DST, EXPH5 и ITGA3.

Наблюдается широкая вариабельность клинических проявлений: от единичных пузырей/эрозий, ограниченных кожей кистей и стоп, до распространенных, длительно не заживающих эрозий и язв, локализующихся по всему кожному покрову, с вовлечением слизистых оболочек [3].

Поскольку ВБЭ является хроническим неизлечимым заболеванием, приводящим к ранней инвалидности больных с раннего детского возраста и выраженному снижению качества жизни, в настоящее время проводятся клинические исследования по разработке этиопатогенетических методов лечения с применением различных клеточных культур [4, 5], белковой [3] и генной терапии [3].

Согласно данным многочисленных ученных, у детей, страдающих хроническими заболеваниями, часто отмечается функциональная задержка полового созревания мультифакторной этиологии, которая, в свою очередь, оказывает влияние на физическое развитие, метаболизм костной ткани и психологическое состояние пациентов [4, 5].

Таким образом, снижение качества жизни пациентов врождённым буллёзным эпидермолизом и ранняя инвалидизация оказывает влияние на окружающих родных и близких, они также начинают переживать за них, иногда уход за этими больными занимает очень много времени, ухаживающие много личного времени тратить, в свою очередь у них также могут ухудшаться качества жизни.

В современном этапе развитии урбанизации с ухудшением экологии, снижением качества питания рост числа пациентов с колоректальным раком увеличивается и в следствие число операций на кишечнике, на завершающем этапе которых формируется постоянная стома.

Всемирная организация здравоохранения приводит следующие цифры: 100–150 человек на 100 000 населения. Среди стомальных осложнений парастомальная грыжа (ПСГ) является самой сложно поддающейся лечению и создает серьезные неудобства для пациентов при проведении ежедневных гигиенических процедур, вплоть до невозможности использования калоприем-ников и постоянного отклеивания его пластины, что в свою очередь способствует формированию перистомального дерматита, подтеканию содержимого емкости и выделению неприятного запаха [9]. В итоге все это отрицательно влияет на психоэмоциональное состояние пациента и восприятие себя, ухудшает качество жизни, вызывает эмоциональную скованность, затрудняет медицинскую, социальную и трудовую реабилитацию пациентов [2, 9, 12, 13].

Формирование кишечной стомы – это сложный многоэтапный процесс, итогом которого служит вывод участка кишки на переднюю брюшную стенку. Такая процедура приводит к изменению привычного образа жизни, где на первый план выходит уход за стомой и контроль функции кишечника. Ключевым переживанием становится потеря чувства целостности собственного тела [9, 12, 13]. Негативная оценка своего нового физического облика в сочетании с тревожным ожиданием реакции окружающих людей образует своего рода «зависимость» от приобретенного дефекта внешности, способствует утрате само-эффективности и возникновению чувства неполноценности [9, 12, 13]. Наиболее частым симптомом эмоциональной дезадаптации являются тревожные и депрессивные состояния [9, 12]. Подобные изменения могут привести к отклонениям в системе отношений стомированных пациентов. В большинстве случаев они начинают воспринимать себя как тяжело больным, которым невозможно помочь, перестают ценить себя как личность и впоследствии теряют интерес к социальному взаимодействию [9, 12, 13]. Образуется

так называемый «вакуум отношений», в котором пациент часто чувствует себя одиноким. Система отношений субъекта в ее развитом виде представляет собой целостный комплекс индивидуальных, избирательных, сознательных связей личности с различными сторонами объективной действительности [12]. Среди всего многообразия тех отношений, которые способен установить индивид в процессе жизнедеятельности, для эмпирического исследования были выбраны само отношение и отношение к телу, поскольку хирургическое вмешательство и наложение кишечной стомы приводят к формированию объективного дефекта внешности, что закономерно порождает экзистенциальный вопрос – «Осталась ли при этом моя личность прежней?». Более того, отношение субъекта к собственному телу и его внешнему облику весьма «диагностично», поскольку интегрирует значимые личностные характеристики и выступает индикатором психологического благополучия [13]. Выбор для исследования сферы отношений к окружающим людям обусловлен тем, что любой пациент имеет свою сеть социальных контактов, которые также могут быть подвержены негативному влиянию заболевания и последствий его лечения [9]. Согласно результатам исследования M.A. Piwonka и J.M. Merino [13], на успех социально-психологической реабилитации пациентов после стомирования оказывают влияние (1) способность самостоятельно заботиться о себе; (2) психологическое принятие нового телесного образа; (3) социально-психологическая адаптация; (4) время, прошедшее с момента операции. Исследование системы отношений пациентов с кишечной стомой может дать информацию о том, что какие именно аспекты само отношения и комплекса межличностных отношений претерпевают наиболее значительные изменения. Реализация разработанной на основании полученных результатов специализированной программы психологического сопровождения для пациентов, перенесших формирование кишечной стомы, способна значительно улучшить отношение к собственному телу и личности в целом, повысить удовлетворенность качеством жизни [9].

Таким образом «вакуум отношение», образование своеобразного комплекса отношений присвоенный самим пациентом, приводит стойкому ухудшению качества жизни, они становятся эмоционально лабильными, психоэмоциональное состояние их влияет на окружающих близких людей, всё это формирует комплекс проблем, которых надо будет решить с привлечением специалистов.

В современном этапе развития медицины соответствии с рекомендациями улучшение и поддержание на максимально высоком уровне качества жизни (КЖ) пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) относится к основным целям лечения наряду с профилактикой сердечно-сосудистых катастроф и продлением жизни. Помимо соматических симптомов и физических ограничений важными детерминантами КЖ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) являются психосоциальные факторы риска (ФР) развития ССЗ, в частности, тревожная и депрессивная симптоматика [7, 9] которые широко распространены в этой популяции пациентов [7, 17].

Изучение особенностей психоэмоциональной сферы, качества жизни пациентов представляется необходимым для возможности предотвращения риска развития патологии, а также для улучшения прогнозов и улучшения качества жизни пациентов. У больных с нарушениями ритма сердца не выявлено достоверной связи между показателями КЖ и возрастом, полом, количеством экстрасистол и частотой пароксизмов; при этом рекомендовано начинать лечение больных с аритмиями, не имеющими ближайшего неблагоприятного прогностического значения и лишь в случаях резкого снижения КЖ. Показатели КЖ изучаются с помощью разработанных опросников или анкет, которые, как правило, обладают высокой специфичностью. Они позволяют оценивать физиологические, психологические, эмоциональные и социальные проблемы пациента [7,9,17]. При помощи методик унификации в этих опросниках интересуемые признаки формулируются в вопросах и предложенных вариантах ответов. Исходя из суммы общности признаков, можно определить их рейтинги и таким образом вычислить статистическую итоговую характеристику состояния КЖ пациента [8].

Депрессию ученные признают независимым фактором риска как развития ишемической болезни сердца, так и ухудшения кардиального прогноза в дальнейшем. У больных ИБС с депрессивными расстройствами достоверно ниже толерантность к физической нагрузке, хуже результаты аортокоронарного шунтирования, ниже КЖ, а также приверженность лечению и соблюдению врачебных рекомендаций [1].

Таким образом, в развитии сердечно-сосудистых заболеваний важную роль играют психоэмоциональные факторы, тревожные и депрессивные состояния. Эти же состояния влияют на формирование у человека отношения к заболеванию, соблюдение лечения и качество жизни. Выявление пациентов с тревожной и депрессивной симптоматикой важно для своевременного проведения психокоррекционной работы [7, 17].

По определению ВОЗ, качество жизни – это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системе ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами. Качество жизни определяется физическими, социальными и эмоциональными факторами жизнедеятельности человека, имеющими для него важное значение и

оказывающими на него непосредственное влияние. [6].

Показатели КЖ все чаще используются при оценке эффективности диагностических и лечебных мероприятий, экономических расчетов, например, количества сохранённых лет качественной жизни (QALY) [7].

Для определения уровня КЖ существуют специальные опросники. Euro Qol-5D-5L (EQ-5D-5L) – не специфический инструмент оценки качества жизни, широко используемый в разных странах, поскольку он прост в применении и ясен для понимания пациентами [6, 10].

Для установления клинического диагноза необходимо проведение клинического осмотра, получить данные инструментальных и лабораторных исследований, а качество жизни определяется субъективными ощущениями пациента.

Основные направления исследования качества жизни в медицине: стандартизация методов лечения; экспертиза новых методов лечения с использованием международных критериев; принятых в большинстве развитых стран; обеспечение полноценного индивидуального мониторинга состояния больного с оценкой ранних и отдаленных результатов лечения; разработка прогностических моделей течения и исхода заболевания; проведение социально-медицинских популяционных исследований с выделением групп риска; разработка фундаментальных принципов паллиативной медицины; обеспечение динамического наблюдения за группами риска и оценки эффективности профилактических программ; повышение качества экспертизы новых лекарственных препаратов; экономическое обоснование методов лечения с учетом таких показателей, как «цена-качество», «стоимость-эффективность» и других фармако-экономических критериев**.**

Инструменты исследования качества жизни: общие опросники (для детей и взрослых); специальные опросники, по областям медицины (нейрохирургия, дерматология, проктология, кардиология и т.д.), по нозологии (невралгия тройничного нерва, врожденный буллезный эпидермолиз, патологии кишечника, ишемическая болезнь сердца и т.д.) и опросники, специфичные для определенного состояния.

В зависимости от структуры, имеются: профильные опросники – несколько цифровых значений, которые представляют собой профиль, сформированный значениями нескольких шкал; индексы – единое цифровое значение.

Общие опросники: EUROQOL – Euro QOL Group; MOS – SF 36 (Medical Outcomes Study-Short Form); Quality Impact Profile; Sickness Impact Profile; Nottingham Health Profile; Quality of Life Index; Child Health Questionnaire; Peds QL.

Опросники исследования качества жизни, применяемые в неврологии: общий опросник здоровья – MOS SF-36; Нотимгемский профиль здоровья – Nottingham Health Profile (NHP); оценка влияния инвалидизации – Disability Impact Profile (DIP); профиль влияния заболевания – Sickness Impact Profile (SIP); индекс благополучия – Quality Well-Being Index (QWBI); опросник статуса здоровья – Health Status Questionnarire (HSQ); опросник оценки качества жизни Европейской группы качества жизни – Evro Qol EQ-5D.

Специальные опросники (для больных эпилепсией): шкала тяжести приступов – Seizure Severity Scale (SSS); Ливерпульский опросник качества жизни – Liverpool Quality of Life (LQL); Вашингтонский опросник психологического состояния – Washington Psychosocial Seizure Inventory (WPI); шкала социальных эффектов – Social Effects Scale (SES); опросник качества жизни при эпилепсии – Quality of Life in Epilepsy (QOLIFE-31).

Опросники-шкалы качества жизни, используемые для определения интенсивности болевого синдрома: шкала ВАШ (визуально-аналоговая шкала); опросник Мак-Гилл (краткий опросник боли Мак-Гилловского Университета, США).

Требования к опросникам оценки КЖ: многомерность; простота и краткость; приемлемость; применимость в различных языковых и социальных культурах.

Характеристика опросника оценки качество жизни: надежность – степень, с которой оцениваемая в баллах переменная отражает истинный балл, т.е. точность измерения; валидность (достоверность) – способность опросника достоверно измерять ту основную характеристику, которая в нем заложена; чувствительность – способность опросника выявлять изменение показателей КЖ (например, в процессе лечения больного) в соответствии с возможными изменениями в состоянии респондента.

Психометрическим свойством опросника оценки качества жизни является надежность. Надежность опросника – способность опросника давать постоянные и точные измерения: внутреннее постоянство (коэффициент Кронбаха α, надежность Split-half, надежность Inter-rater, коэффициент межклассовых корреляций) и воспроизводимость.

Культурная и языковая адаптация опросника оценки качества жизни: функциональная эквивалентность – соответствие значения вопросов; структурная эквивалентность – соответствие структуры шкал и способа ответа на вопросы; операционная эквивалентность – соответствие способа получения информации.

Основы методологии исследования качества жизни: разработка протокола исследования; выбор инструмента исследования; обследование больных; сбор данных; формирование базы данных; шкалирование данных опросника; анализ и интерпретация результатов.

Принципы построения протокола исследования оценки качества жизни: цели и задачи иссле-

дования; критерии включения больных; дизайн исследования; карта клинического обследования больного; описание инструмента исследования; объем выборки; рандомизация; пакет биостатистики; инструкция для участников исследования; информированное согласие; таблица учета данных.

Популяционное исследование качества жизни: при сравнении показателей КЖ определенных групп населения из различных регионов с популяционной нормой; при проведении мониторинга КЖ различных слоев населения в течение необходимого периода наблюдения; при сравнении показателей КЖ определенной группы больных с популяционной нормой; при проведении комплексной оценки эффективности программ в области здравоохранения; при разработке реабилитационных программ, мер социальной адаптации для различных категорий населения.

Таким образом, исследование качество жизни пациентов различными специалистами становится более актуальным, так как в большинстве случаях возникновении заболевания является психоэмоциональные факторы или же само заболевание вызывает нарушений в этой сфере, образуя некий порочный круг. Всё высшее изложенное призывает объединить усилия специалистов разного профиля для полноценного улучшения качества жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

Исследование качества жизни – важный компонент современных клинических исследований практики и принципиально новый метод, позволяющий изучать многоплановую картину субъективных переживаний больного, вызванных болезнью.

Методология исследования качества жизни открывает уникальные возможности измерения ключевых составляющих здоровья человека – его физического, психологического и социального функционирования.

Субъективные переживания больного должен выражать сам больной.

Для полноты исследования качества жизни пациентов необходимо использование опросников определяющие общее качество жизни, по нозологии заболевания и индексу патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорофеева Н.П., Иванченко Д.Н., Машталова О.Г., Куликова И.Е., Чибинева С.А., Орехова Ю.Н., Кияшко Е.Е., Радченко Е.Ю. Качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца // Клиническая практика. 2017. № 1. С. 25–29.
2. Ибатуллин А.А., Эйбов Р.Р., Аминова Э.М., Иткулов А.Ф., Кашапова А.Р., Бакиров А.А. // Качество жизни пациентов с кишечной стомой после пластики парастомальной грыжи // Медицинский вестник Башкортостана. 2021. Том 16. № 5(95).
3. Карамова А.Э., Альбанова В.И., Мончаковская Е.С. Принципы ведения больных врожденным буллёзным эпидермолизом // Вестник дерматологии и венерологии. 2019. № 95(4). С. 24–30. https://doi.org/10.25208/0042- 4609-2019-95-4-24-30 .
4. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Богданова Е.В, Чикин В.В. Медико-социальные аспекты врожденного буллёзного эпидермолиза в Российской Федерации // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2021. №2(43). С. 44–50 https://doi.org/10.17116/medtech20214302144
5. Леонова М.А. Современные представления об этиологических факторах развития задержки полового развития у детей с врожденным буллёзным эпидермолизом // Медицинский алфавит. 2022; (8): С 89–91. https:// doi. org/10.33667/2078-5631-2022-8-89-91.
6. Николаев Е.Л. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем: врачи здоровее, чем учителя? // Вестник Чувашского университета. 2014. № 2. С. 310–315.
7. Погосова Н.В., Салбиева А.О., Соколова О.Ю., Аушева А.К., Карпова А.В., Еганян Р.А., Суворов А.Ю., Никитюк Д.Б., Драпкина О.М. Влияние программ вторичной профилактики с использованием дистанционных технологий на психологический статус и качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением // Кардиология. 2019. № 59(12). С. 11–19.
8. Стеклов В.И., Ким Е.А., Крайнюков П.Е., Демьяненко А.В., Нугаева Н.Р., Рзаев Ф.Г. Методы оценки качества жизни больных с нарушениями ритма сердца // Вестник аритмологии. 2021;28(1):55-63. https://doi. org/10.35336/VA-2021–1. С. 55–63.
9. Фаустова А.Г., Характеристики системы отношений пациентов с кишечной стомой // Электронный научный журнал «Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие». DOI: 10.23888/humJ2019194-110.
10. Шевченко Ю.Л. Современные подходы к исследованию качества жизни в здравоохранении // Вестник межнационального центра исследования качества жизни. 2003. № 1–2. С. 6.
11. Atoosa Y., Ezatollah N., Hamideh M., Kazem H., Masoomeh F., Hassan V., Nikoo M. The quality of life in epidermolysis bullosa (EB-QoL) questionnaire: Translation, cultural adaptation, and validation into the Farsi language// Inter-

national Journal of Women's Dermatology 6. 2020. P. 301–305.
12. Christian V.S., Bente T.J., Therese J., Helle K. Patient reported outcome measures assessing quality of life in patients with an intestinal stoma: A systematic review // Colorectal Dis. 2022. Vol. 24. P. 1128–1139. https://doi. org/10.1111/ codi.16202.
13. Katarzyna S., Jan J., Zofia B., Magdalena M., Mariusz Ch., Dariusz J. Acceptance of disease and the quality of life in patients with enteric stoma// Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny. 2018: doi: 10.5604/01.3001.0011.5954.
14. Manomy P.A., Yenamandra V.K., Dabas G., Ambekar A., Sreenivas V., et al. Impact of a psychodermatological education package on the subjective distress, family burden, and quality of life among the primary caregivers of children affected with epidermolysis bullosa // Indian Dermatol Online J 2021. Vol. 12. P. 276–280.
15. Marcie J.S., Colleen M.N., Micheal S.M. and Ross T.T., Measuring the effect of nurse practitioner (NP)-led care on health-related quality of life in adult patients with atrial fibrillation: study protocol for a randomized controlled trial // Trials (2017) 18:364 DOI 10.1186/s13063-017-2111-4.
16. Nicolas J., Simon K., Loı¨c M. and Nathalie N-D., Quality of life after trigeminal nerve block in refractory trigeminal neuralgia //A retrospective cohort study and literature review Journal of International Medical Research. 2022. Vol. 50(10) 1–8.
17. Schmitz C., Wedegärtner S.M., Langheim E., Kleinschmidt J. and Köllner V. Heart-Focused Anxiety Affects Behavioral Cardiac Risk Factors and Quality of Life: A Follow-Up Study Using a Psycho-Cardiological Rehabilitation Concept. //Front. Psychiatry 13:836750. doi: 10.3389/ fpsyt.2022.836750.
18. Wataru Y., Yoshiki F., Sadaharu T., Toshiro K., Koichi I., Hiroki T. Effects of microvascular decompression on quality-of-life in trigeminal neuralgia patients aged 70 years and older. // Surgical Neurology International February 2023 DOI 10.25259/SNI-997-2022.
19. Zihan Y., Fumin W., Mingsheng S., Ling Z. and Fanrong L. Acupuncture Methods for Primary Trigeminal Neuralgia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials //Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2022, Article ID 3178154, 26 pages https://doi.org/10.1155/2022/3178154.

ОБМЕН ОПЫТОМ

УДК: 616.596-002.828+615.849.19

ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛАЗЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ОНИХОМИКОЗОВ

А.Б. РАХМАТОВ, А.Ж. УТАЕВ

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

ХУЛОСА

ОНИХОМИКОЗЛАРНИ ДАВОЛАШДА ЛАЗЕРЛИ ТЕХНОЛОГИЯЛАРИНИ КУЛЛАШ НУКТАИ НАЗАРИ

А.Б. Рахматов, А.Ж. Утаев

Онихомикоз билан оғриган беморларда алохида ажратилган лазерлар (Nd:YAG)ни қўллаш саволлари кўриб чиқилмоқда, бу айниқса тезимли антимикотик дори воситаларини қабул қилишга қарши кўрсатмалари борларда аҳамиятга эга.

Калит сўзлар: онихомикозлар, даволаш, антимикотиклар, лазерлар.

SUMMARY

PERSPECTIVE OF USING LASER TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF ONYCHOMYCOSIS

A.B. Rakhmatov, A.J. Utaev

The issues of using certain lasers (Nd:YAG) in patients with onychomycosis are considered, especially in cases where there are contraindications for the use of systemic antimycotic drugs.

Keywords: onychomycosis, treatment, antimycotic, lasers.

РЕЗЮМЕ

ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛАЗЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ОНИХОМИКОЗОВ

А.Б. Рахматов, А.Ж. Утаев

Рассматриваются вопросы использования определенных лазеров (Nd:YAG) у больных онихомикозами, особенно когда имеются противопоказания для применения системных антимикотических препаратов.

Ключевые слова: онихомикозы, лечение, антимикотики, лазеры.

Актуальность. Онихомикоз регистрируется в 3–30% случаев посещений врача взрослым населением во всех странах [6, 13, 16, 23]. Онихомикоз является самым распространенным заболеванием ногтей, которое является причиной 50% всех случаев ониходистрофии. Популяционная частота этого заболевания составляет около 5%, почти каждое 10-е обращение к дерматологу связано с этой патологией. Грибковые поражения ногтей являются не только косметическим дефектом, но и потенциально опасным заболеванием [21]. Конечно, эта патология не угрожает жизни пациента, но способна значительно снижать ее качество. Люди, страдающие этим заболеванием, неловко себя чувствуют перед окружающими, теряют достоинство и, как следствие, сужаются социальные контакты. Кроме этого грибковые поражения стоп, могут приводить к нарушению походки, мешают носить модную обувь, а при повреждении ногтевых пластинок кистей нарушают их функции, что влияет на выполнение их профессиональной деятельности. В результате этого у больных возникают депрессивные состояния, причем в некоторых случаях онихомикозы приводят к длительной нетрудоспособности, а значит к потере работы. Нередко заболевание сопровождается болевыми ощущениями, что приводит к ухудшению общего здоровья [23].

Необходимо указать, что у пациентов страдающими онихомикозами часто развивается лож-

ное мнение о неизлечимости заболевания – по этой причине больные не обращаются за медицинской помощью. Заражение зачастую происходит среди членов одной семьи, нежели в плавательных бассейнах, спортивных задах, общественных душевых. Частота грибковых заболеваний возрастает в результате увеличения числа пациентов с нарушениями иммунной системы, массовым применением системных антибиотиков и имуносупрессоров, увеличением заболеваемости сахарным диабетом, ростом числа лиц, страдающих метаболическим синдромом, заболеваемостью сосудов нижних конечностей и др. [13].

К факторам риска развития ногтевой инфекции относятся: травма ногтя, ношение мацерирующей герметической обуви, иммуносупрессия, сахарный диабет и периферическая сосудистая недостаточность. В большинстве случаев онихомикох вызывается дерматофитами, причем Tr.rubrum и Tr.mentagrophytes var. Interdigitale являются возбудителями инфекции в 90% всех случаев. Дрожжевые и недерматофитные плесневые организмы являются источником онихомикоза пальцев стоп примерно в 10% случаев. Интересно отметить, что виды Candida являются возбудителями примерно в 30% случаев онихомикоза пальцев кисти, в то время недерматофитные плесневые грибы в пораженных ногтях пальцев кисти не обнаруживаются [13]. Передача инфекции происходит при непосредственном контакте с больным человеком, а также через предметы обихода, при этом восприимчивость и течение заболевания влияют состояние местной и общей резистентности организма, социально-бытовые и профессиональные условия. Известно, что у лиц в возрасте старше 50 лет отмечается значительно более высокая заболеваемость онихомикозом, обусловленная замедлением роста ногтей, угасанием иммунных механизмов защиты кожи, а также наличием сопутствующих заболеваний. Особенно подвержены риску заражения онихомикозом пациенты с дерматологической, эндокринной и сосудистой патологией. Так, у больных с псориазом грибковая инфекция ногтя встречается с частотой от 13 до 52%. До 1/3 больных с сахарным диабетом имеют сопутствующий онихомикоз, а у больных с осложнением в виде диабетической стопы данная патология регистрируется еще чаще. Встречаемость сосудистой патологии среди больных микозами стоп достигает 90%, при этом если у больных в возрасте старше 60 лет микроциркуляторные нарушения преимущественно обусловлены органической патологией сосудистой стенки, возникающей при атеросклерозе, варикозном расширении вен нижних конечностей или сахарном диабете, то в молодом и среднем возрасте причиной таких изменений чаще бывает ангиотрофоневроз.

Значимой проблемой на данный момент остается развитие онихомикозов у больных с иммунодефицитными состояниями. Помимо высокой частоты встречаемости данной патологии и сложностей в подборе медикаментозной терапии у ВИЧ- инфицированных и онкологических больных часто регистрируются проксимальные и тотальные клинические формы онихомикозов, рецидивирующее течение заболевания с риском системного распространения грибковой инфекции [13].

Дистальный онихомикоз является самой распространенной формой онихомикоза и может вызываться любым из перечисленных выше возбудителей, в результате чего возникает белесоватое или коричневато-желтоватое помутнение дистального конца ногтевой пластинки с последующим усилением дистрофии ногтя или подногтевого гиперкератоза. Проксимальный онихомикоз возникает в результате инфицирования проксимального ногтевого валика в основном Tr.rubrum и проявляется белым или бежевым помутнением проксимальной ногтевой пластинки с дальнейшим его распространением на весь ноготь, приводя в итоге к подногтевому гиперкератозу, дейконихии, проксимальному онихомикозу и/или разрушению всей ногтевой пластинки. Белый поверхностный онихомикоз возникает вследствие прямой инвазии в дорзальную ногтевую пластинку и проявляется белыми или тускло-желтыми, четко очерченными пятнышками на поверхности ногтя пальцев стопы. Возбудителем обычно является Tr.interdigitale. За последние годы накоплен обширный материал о том, что у многих больных онихомикозы вызваны смешанной инфекцией, когда наряду с дерматофитами в пораженных ногтях выявляются дрожжевые грибы рода Candida, недерматофитные плесневые грибы (Aspergillus niger, A.flavus и др.), различные бактерии и сапрофиты, что требует качественного лабораторного обследования пациентов [13]. Пожилой возраст и сопутствующая патология, с одной стороны, повышают риск инфицирования грибками ногтей, а с другой – являются причиной, ограничивающей применение системных антимикотических средств, что требует поиска новых альтернативных способов лечения.

В настоящее время общепризнана значительная эффективность системной и наружной антимикотической терапии онихомикозов. Однако длительное (от 3 до 12 месяцев) лечение системными антимикотиками сопровождается существенными финансовыми тратами и риском прекращения терапии. Системная антимикотическая терапия не показана детям, пожилым лицам, пациентам с ослабленным иммунитетом, страдающим заболеваниями печени, беременным и кормящим грудью женщинам.

В настоящее время лечение грибковых заболеваний с помощью местных противогрибковых

препаратов, в том числе и фотодинамического агента (фотосенсибилизатора), малоэффективно, так как низкая проницаемость ногтевой пластинки ограничивает доставку терапевтически достаточного количества препарата к очагу поражения. Проницаемость ногтевой пластинки может быть увеличена с помощью химических (кислоты, спирты, гликоли и др.), физических (микроперфорации, ионофорез, сонофорез, электропорация, ультразвуковая и лазерная доставка препаратов) и механических методов (инъекции, удаление или механическая перфорация ногтевой пластинки) [4, 15, 33].

Физические методы лечения онихомикозов на современном этапе активно исследуются. В отечественной и зарубежной литературе имеются данные о положительных результатах применения в терапии грибковых инфекций ногтей лазерных и фотодинамических методов, ультразвука, магнитного и электрического полей. Лазерные технологии в лечении онихомикозов стали использовать сравнительно недавно. В настоящее время для этой цели наиболее активно изучаются неодимовые (ND:YAG), диодные и эрбиевые (Er:YAG) лазеры, также есть данные об эффективности CO2-лазеров и лазеров с режимом блокировки (комбинация 870/930нм и фемтосекундные инфракрасные 800 нм лазеры) [1, 2, 5, 7, 10, 14].

Лазерная система, используемая в лечении онихомикозов – Nd:YAG лазер с длиной волны 1064 нм, который генерирует сверхдлинные импульсы и работает на основе явлений гомогенного фототермолиза позволяет получить эффект коагуляции (глубокий и интенсивный прогрев тканей с разрушением структуры белка). Суть лазеротерапии онихомикозов состоит в том, что в момент соприкосновения лазерного луча с хромофором (клетки мицелия грибов и бактерий) происходит трансформация световой энергии в тепловую. Местная температура в области ногтя повышается в среднем до 60°С, что приводит к денатурации всех видов грибов и бактерий, а также продуцированию белков теплового шока. Микроорганизмы прекращают размножение и рост и в дальнейшем с увеличением локальной температуры развивается апоптоз и гибель клеток гриба и бактерий, таким образом, достигается фунгистатический и фунгицидный эффект [8, 12, 22, 27, 29].

Следует указать, что неодимовые и диодные лазеры обладают фунгицидным эффектом, который развивается вследствие фототермического нагревания мицелия гриба путем выборочного фототермолиза. Данная реакция становится возможной за счет входящих в состав клеточной стенки мицелия хромофоров (хитина, ксантомегнина, меланина), соприкосновение лазерного луча с которыми запускает трансформацию световой энергии в тепловую, при этом происходит нагревание в области ногтя в среднем до 50°С, что приводит к денатурации белковых структур клеток грибов, запуская их гибель [18, 26, 31]. Так как дермальные клетки обладают большей теплоемкостью и теплопроводностью, чем грибковые, временной промежуток между импульсами должен быть достаточным для рассеивания тепла в коже. Соблюдение этого условия способствует кумулятивному увеличению температуры внутри клеток гриба, при сохранении ее близкой к базовым показателям в окружающих тканях. Имеются данные о повышении образования под влиянием лазера NO2 и свободных кислородных радикалов, которые, в свою очередь, способствуют активации иммунной системы и оказывают дополнительное токсическое действие на возбудителей микоза. Основными побочными действиями неодимовых и диодных лазеров во время процедуры являются ощущение жара и болезненность, при этом не рекомендуют применение анестезии, так как выраженный перегрев может привести к потере ногтей. Эрбиевый лазер не вызывает теплового повреждения тканей, так как его действие основано на абляции, обеспечивающей испарение ногтевой пластинки. Длина волны эрбиевого лазера составляет в среднем 2,94 мкм, что способствует наиболее эффективному поглощению энергии водой. В результате этого вапоризация клеток происходит настолько быстро, что соседние ткани не успевают нагреваться. Данным методом можно добиться истончения ногтевой пластинки, по плоскости толщиной более 2 мм [35].

Необходимо подчеркнуть, что эффективность неодимовых, диодных и эрбиевых лазеров определяется глубиной проникновения, объемом облучаемой ткани и низким риском развития нежелательных реакций, которые зависят от размера лазерного пятна и формы луча. Поэтому при онихомикозах, как правило, используют лазерный луч диаметром более 4мм, длительностью импульса 35–55 мс и плотностью энергии 35–55 Дж/см^2. Продолжительность лечения составляет 4–6 сеансов с перерывом между ними в 2 недели. Наиболее результативна процедура при поверхностной форме онихомикоза (до 100% случаев излечения), а наименее – при дистальной форме онихомикоза, особенно с вовлечением в патологический процесс более 1/3 ногтевой пластинки. Изучение этиотропной активности лазеров показало, что они в большей мере действуют на дерматофиты. Клиническое выздоровление чаще отмечается после полной смены ногтевой пластинки.

Все вышесказанное, требует разработки и внедрения новых способов лечения онихомикозов, в частности создания современных технологических методов с использованием фотодинамической и лазерной терапии. Лазер ND:YAG (1046 нм), используемый в лечении онихомико-

зов, генерирует сверхдлинные импульсы, работает на основе явлений гомогенного фототермолиза и позволяет получать эффект коагуляции (глубокое и интенсивное прогревание тканей с разрушением структуры белка). Суть лазеротерапии онихомикоза состоит в том, что в момент соприкосновения лазерного луча с хромофором (клетки мицелий грибов и бактерий) происходит трансформация световой энергии в тепловую. Местная температура в области ногтя повышается в среднем до 60°С, что приводит к денатурации всех видов грибов и бактерий, а также продуцированию белков теплового шока. Прекращается размножение и рост микроорганизмов, и в дальнейшем, с увеличением локальной температуры развивается апоптоз и гибель клеток грибов, сапрофитов и бактерий, чем достигается фунгистатический и фунгицидный эффект терапии.

Материал и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 20 больных онихомикозами (мужчин – 13, женщин – 7) в возрасте от 40 до 60 лет. Дистальный онихмикоз отмечался у 11 больных, проксимальный – у 7 и поверхностный – у 2 пациентов. Диагноз онихомикоза подтверждался микроскопическим методом. Непосредственно перед началом лечения выполняли онихотуалет. Лечебные процедуры лучами ND:YAG (1064нм) лазера проводили 1 раз в неделю на протяжении 4–5 недель. Для достижения максимального эффекта и безболезненности процедуры использовали местное охлаждение потоком холодного воздуха с использованием CRYO установки.

Результаты и обсуждение. Эффективность лечения оценивалась визуально и микроскопически. Клинический осмотр больных проводили после окончания лечения, затем 1 раз в 3 месяца в течение 9–12 месяцев. Микроскопические исследования выполняли через 3, 6, 9 и 12 месяцев после завершения терапии. Через 1 месяц после окончания терапии у всех больных отмечалось появление здоровой зоны шириной 1 мм в участке ногтя, прилегающему к заднему ногтевому валику. Через 3 месяца после окончания лечения выздоровление (отрастание внешне здоровых ногтей) и получение отрицательных результатов микроскопического исследования на наличие элементов патогенного гриба зарегистрировано у 7 (35%) больных с первоначально минимальными поражениями ногтей (не менее 1/3), а у 11 (55%) больных отмечено значительное улучшение состояния пораженных ногтей: на кистях здоровые ногтевые пластинки отросли на 70–80%, на стопах – на 30–50%. Через 6 месяцев после завершения лечения клиническое и микологическое выздоровление зарегистрировано у 14 (70%) пациентов, у остальных 6 (30%) наступило значительное улучшение. Через 9–12 месяцев полностью излечились 18 (90%) больных и только у 2 (10%) отмечены негативные результаты проведенного лечения.

Заключение. Арсенал терапии онихомикозов включает большое количество системных и местных противогрибковых препаратов, а также физиотерапевтических методик коррекции данной патологии. Все они обладают разными механизмами действия с определенными преимуществами и недостатками. На сегодняшний день не существует универсального препарата для лечения онихомикозов, который бы воздействовал на все звенья микотического процесса. Системные антимикотики обладают высокой кератинофильностью и длительно могут сохраняться в ногтевых пластинках, но при этом необходимость их продолжительного применения обуславливает риск развития общесоматических побочных реакций, что ограничивает использование этих средств, особенно у пациентов с гепато-ренальной сопутствующей патологией, беременных и кормящих женщин [13, 16, 17, 19, 25].

Наружные противогрибковые препараты, несмотря на меньшую тропность к ногтевой пластинке, создают на ее поверхности очень высокие концентрации, обладающих фунгицидным действием на большинство возбудителей онихомикозов, но при этом не всегда достигают возбудителя в ногтевом ложе и матриксе [13, 22, 24, 28].

Лазерные технологии в лечении онихомикозов стали использоваться в XX веке, когда в 1984 году Apfelberg применил CO2-лазер для воздействия на инфицированную микотическими агентами ногтевую пластинку [20]. С этого момента начали применяться такие методы лазерного лечения онихомикозов, как длинноимпульсный Nd:YAG (твердотельный неодимовый лазер на алюмо-иттриевом гранате) лазер с длиной волны 1064 нм, короткоимпульсный Nd:YAG-лазер с длиной волны 1064 нм, CO2-лазер и лазеры с длинами волн 870, 930, 1320, 1444 нм [3, 9, 11, 32].

Следует указать, что грибы чрезвычайно чувствительны к температуре выше 50°С, поэтому воздействие лазерного излучения обеспечивает противогрибковый эффект, развивающийся благодаря фототермической реакции мицелия – денатурации белковых структур. Выборочный фототермолиз возникает из-за хромофоров в составе клеточной стенки гриба. Важно, чтобы длительность лазерного импульса была и достаточно короткой в отношении времени тепловой релаксации грибковой мишени для обеспечения постепенного накопления тепла, и достаточно длинной, чтобы тепло могло рассеиваться в коже для предотвращения некроза тканей и болезненности [11]. Воздействие CO2-лазера может усиливать абсорбцию местных противогрибковых препаратов, тем самым повышая эффективность их применения [34]. Nd:YAG-лазер имеет возмож-

ность генерировать длины волн 1064, 940, 1320, 1440 нм. Кроме того, неодимовый лазер на алюмоиттриеновом гранате может быть модифицирован для работы в непрерывном, длинноимпульсном, Q-swithched- (переключении добротности) и KTP – (титанилфосфат калия) режимах [30]. Наиболее эффективно в лечении онихомикозов зарекомендовал себя 0,65 мс Nd: YAG-лазер с длиной волны 1064 нм, благодаря более глубокой пенетрации тканей ногтевой пластинки и воздействию на рост патогена в ногтевом ложе [31]. При применении комбинированной терапии Nd:YAG-лазером и топическим антимикотиком возможно добиться 87,5%-ной негативации лабораторных показателей после завершения курса лечения, а также приемлевого уровня комфорта процедуры и отсутствия значительных осложнений. Из побочных явлений была выделена болезненность (ощущение горячей точки или булавочного укола) и временное потемнение ногтевой пластинки [29, 36, 37].

Физиотерапевтические методы на современном этапе находятся в стадии изучения, используются редко и, как правило, только в комплексе со стандартной терапией. Так, имеются сведения об успешном использовании эрбиевого лазера (Er:YLF) при лечении больных онихомикозами, в качестве микроперфоратора для 0,25% водного раствора метиленового синего, в качестве фотосенсибилизатора для фотодинамической терапии онихомикоза под ногтевую пластинку [15].

Тлиш М.М. и Шавилова М.Е. [17] предложили использовать комбинированную терапию онихомикозов, основанная на использовании только топических противогрибковых препаратов в комплексе с местным воздействием на очаги поражения высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы у пациентов с противопоказаниями к применению системных антимикотических средств, как альтернативный и безопасный способ лечения данного микоза.

Совместное использование топических препаратов и физиотерапии позволяет сократить дозировки и сроки назначения системных антимикотиков, расширяет этиологические показания к применению последних, что значительно уменьшает побочные реакции и рецидивы. Таким образом, наиболее эффективным способом лечения онихомикозов на данный момент является комбинированная терапия с одновременным использованием системных и местных противогрибковых препаратов, а также физиотерапевтических методов.

Выводы. Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что лечение ND:YAG (1064 нм) лазером онихомикозов достаточно эффективно (90%), имеет ряд существенных преимуществ по сравнению с системной антимикотической терапией: отсутствие побочных системных эффектов, значительное сокращение продолжительности лечения (4–5 недель) в сравнении с 6–12 месячной системной антимикотической терапией, имеет широкий спектр антимикотического и антибактериального действия и может применяться у пациентов с наличием противопоказаний для назначения системных противогрибковых препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаева А.Р., Олисова О.Ю., Пинсон И.Я. Оценка эффективности лазерной терапии онихомикозов. Российский журнал кожных венерических болезней. 2015. № 2. С. 47–50.
2. Акмаева А.Р. Применение лазеров Q-Switched 1064/532 нм и ND:YAG: нм в лечении онихомикозов стоп. Российский журнал кожных венерических болезней. 2015. № 3. С. 48–50.
3. Арабаджян М.И., Майорова Р.Ю. Аппаратные методы лечения онихомикозов. Мед. алфавит. 2022. № 27(2). С. 7–10.
4. Беликов А.В., Смирнов С.Н., Тавалинская А.Д. Лазерная доставка и спектральное исследование хлоринсодержащего препарата для лечения онихомикоза при последовательном лазерном и фотодинамическом воздействии. Оптика и спектроскопия. 2021. № 129(6). С. 698–706.
5. Беликов А.В., Федорова Ю.В., Козлова А.Д., Смирнов С.Н. Лазерная доставка и спектральное исследование современного хлоринсодержащего препарата для лечения онихомикоза при лазерном воздействии с длиной волны 450 нм. Оптика и спектроскопия. 2022. № 130(6). С. 872–881.
6. Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкраст Б.А. и др. Дерматология Фитцпатрика в клинической практике. – М.: «Панфилов». 2018. 1072 с.
7. Иванова И.П., Романенко К.В., Воробьев В.Г. Новые лазерные технологии в лечении грибковых поражений ногтей. Университетская клиника. 2017. № 3(24). С. 84–87.
8. Колодченко Е.В., Баетул В.И. Терапия онихомикоза неодимовым лазером (1064 нм). Результаты 5-летнего наблюдения. Аппаратная косметология. 2017. № 2. С. 28–34.
9. Корнищева В.Г., Шепило С.А. Лазеротерапия онихомикозов. Проблемы медицинской микологии. 2017. № 19(3). С. 8–12.
10. Олисова О.Ю., Пинсон И.Я., Акмаева А.Р. Лазерные технологии в лечении онихомикозов. РМЖ. 2014. № 8. С. 635–636.
11. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. – М.: МВД. 2018. 280 с.

12. Романенко В.Н., Иванова И.П., Ермилова Н.В., Романенко К.В. Лечение онихомикозов ND: YAG (1046 нм) лазером. Успехи мед. микологии. 2020. № 21(2):156-162.
13. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – М.: «БИНОМ». 2008.480 с.
14. Суркичин С.И., Майорова Р.Ю., Арабаджян М.И. Обзор лазерных и световых методик лечения онихомикоза. Фарматека. 2022. № 29(14). С. 15–20.
15. Тавалинская А.Д., Сергеев С.Н., Смирнов С.Н., Беликов А.В. Исследование активной лазерной доставки фотосенсибилизатора для фотодинамической терапии онихомикоза. Сб.тр. X Международ. конф. – Санкт-Петербург. 2018. С. 430–431.
16. Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Современные возможности терапии онихмикозов стоп. Кубанский науч. мед. вестник. 2019. № 26(2). С. 202–213.
17. Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Онихомикозы стоп: оптимизация терапии пациентов с противопоказаниями к применению системных противогрибковых препаратов. Леч. дело. 2021. № 2. С. 106–113.
18. Abd El-Aal E.B., Abdo H.M., Ibrahim S.M., Eldestawy M.T. Fractional carbon dioxide laser assisted delivery of topical tazarotene versus topical tioconazole in the treatment of onychomycosis. J Dermatol Treat. 2019. Vol. 30(3). P. 277–282.
19. Aggarwal R., Targhotra M., Kumar B., Sahoo P.K. Treatment and management strategies of onychomycosis. J Mycol Med. 2020. Vol. 30(2). P. 100–949.
20. Apfelberg D.B., Rothermel E., Widtfeldt A. Preliminary report on use of carbon dioxide laser in podiatry. J Amer Podiatry Assoc. 1984. Vol. 74. P. 509–513.
21. Arrese J., Valverde J., Pierard G. Un Nuevo enoqueobore la epidemiologia de lasonicomicosis. Rev Iberoam Micol. 2005. Vol. 22. P. 163–166.
22. Bonhert K., Dorizas A., Sadick N.S. Efficacy of combination therapy with efinaconazole 10% solution and 1064 nm Nd-YAG laser for treatment of toenail onychomycosis. J Cos Laser Ther. 2019. Vol. 21(3). P. 179–183.
23. Cheng S., Chong L. A prospective epidemiological study on tinea pedis onychomycosis in Hong Kong. Chin Med J. 2002. Vol. 115. P. 860–865.
24. Gupta A.K., Mays R.R., Versteeg S.G. Global perspective for the management of onychomycosis. Int J Derm. 2019. Vol. 58(10). P. 1118–1129.
25. Gupta A.K., Stec N. Recent advances in therapies for onychomycosis and its management. F Res. 2019. Vol. 25. P. 8.
26. Gupta A.K., Venkataraman M., Quinlan E.M. Efficacy of lasers for the management of dermatophyte toenail onychomycosis. J Amer Pediatr Med Assoc. 2022. Vol. 112(1). P. 200–236.
27. Hamed Khater M., Khattab F.M. Combined long-pulsed Nd-Yag laser and itraconazole versus itraconazole alone in the treatment of onychomycosis nails. J Derm Treat. 2020. Vol. 31(4). P. 406–409.
28. Han Y., Wang Y., Zhang X.R., Chen J. The effects of CO2 laser and topical agents combination therapy for onychomycosis. Derm Ther. 2021. Vol. 34(6). e15136.
29. Hochman L.G. Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd:YAG 1064-nm laser. J Cos Laser Ther. 2011. Vol. 13(1). P. 2–5.
30. Elmorsy E.H., Abou Khadr N.A., Taha A.A., Abdel Aziz D.M. Long-pulsed Nd:YAG (1064nm) laser versus Q-Switched Nd:YAG (1064nm) laser for treatment of onychomycosis. Lasers Surg Med. 2020. Vol. 52(7). P. 621–626.
31. Ledon J.A., Savas J., Franca K., Chacon A. Laser and light therapy for onychomycosis: a systematic review. Lasers Med Sci. 2014. Vol. 29(2). P. 823–829.
32. Ma W., Si C., Liu N.F., Yin X.F. Laser treatment for onychomycosis: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019. Vol. 98(48). e17948.
33. Murdan S. The effect of laser and topical agent combination therapy for onychomycosis. Inter J Pharm. 2002. Vol. 236(1–2). P. 1–26.
34. Sobhy N., Omar S.S. Fractional CO2 laser – assisted methylene blue photodynamic therapy is a potentrial alternative therapy for onychomycosis in the era of antifungal resistance. Photodiag Photodyn Ther. 2022. Vol. 40. P. 103–149.
35. Zhang J., Lu S., Hyang H., Li X. Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940 nm Er: YAG laser and 5% amorolfine lacques. Lasers Med Sci. 2016. Vol. 31(7). P. 1391–1396.
36. Zhang J., Zhang Y., Qin J. Comparison of a fractional 2940nm Er: YAG laser and 5% amorolfine lacquer combination therapy versus a 5% amorolfine lacquer monotherapy for the treatment of onychomycosis a randomized controlled trial. Lasers Med Sci. 2021. Vol. 36(1). P. 147–152.
37. Zhang J., Lin P., Li J., Guo C. Efficacy of laser therapy combined with topical antifungal agents for onychomycosis. Lasers Med Sci. 2022. Vol. 37(6). P. 2557–2569.

УДК: 616.594.171:579.61-085(575.151)

КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗООАНТРОПАНОЗНОЙ ТРИХОФИТИИ В СУРХАНДАРЬИНСКОЙ ОБЛАСТИ И ИННОВАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ

Ш.З. МАВЛЯНОВА, Н.ДЖ. ИКРАМОВА, Н.Я. МАДРАХИМОВА, Ю.А. АЛИМУХАМЕДОВА, И.А. САМАРХОДЖАЕВА

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

ХУЛОСА

СУРХОНДАРЁ ВИЛОЯТИДА ЗООАНТРОПАНОЗ ТРИХОФИТИЯНИНГ КЛИНИК ВА МИКРОБИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ДАВОЛАШДАГИ ЯНГИЛИКЛАР

Ш.З. Мавлянова, Н.Дж. Икрамова, Н.Я. Мадрахимова, Ю.А. Алимухамедова, И.А. Самарходжаева

Мақолада Ўзбекистон Республикаси Сурхондарё вилоятида болаларда зооантропаноз трихофитиянинг клиник-эпидемиологик хусусиятлари ўрганилган. «Fatiderm-M» лой ниқобидан фойдаланган ҳолда трихофитияли беморларни ташқи даволашнинг янги инновацион усули ишлаб чиқилди.

Калит сўзлар: трихофития, эпидемиология, клиника, микробиология.

SUMMARY

CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ZOOANTHROPANOUS TRICHOPHYTOSIS AND INNOVATIONS IN TREATMENT IN SURKHANDARYA REGION

Sh.Z. Mavlyanova, N.J. Ikramova, N.Ya. Madrakhimova, Yu.A. Alimukhamedova, I.A. Samarkhodzhaeva

In the article, the clinical and epidemiological characteristics of zooanthroponotic trichophytosis were studied in children in Surkhandarya region of Uzbekistan. Developed a new innovative method of topical therapy of patients with dermatophytosis using mud mask «Fatiderm-M».

Keywords: trichophytosis, epidemiology, clinical features, microbiology.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО – МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗООАНТРОПАНОЗНОЙ ТРИХОФИТИИ В СУРХАНДАРЬИНСКОЙ ОБЛАСТИ И ИННОВАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ

Ш.З. Мавлянова, Н.Дж. Икрамова, Н.Я. Мадрахимова, Ю.А. Алимухамедова, И.А. Самарходжаева

В статье изучены клинико-эпидемиологические особенности зооантропанозной трихофитии у детей в Сурхандарьинской области Республики Узбекистан. Разработан новый инновационный метод наружней терапии больных с трихофитией с примененим грязевой маски «Fatiderm-M».

Ключевые слова: трихофития, эпидемиология, клиника, микробиология.

Дерматофитии – заболевания инфекционной природы, которые обуславливают грибы-дерматофиты. Зооантропонозные дерматомикозы приобретают большое значение среди всех заболеваний грибковой этиологии. По разным источникам их распространение в популяции находится в пределах 10–20% [2, 7, 17]. Несмотря на современные возможности диагностических методов, адекватный диагноз микотической инфекции согласно литературным источникам удается поставить в 15–45% случаев [9]. Также, несомненно, на рост грибковых инфекций влияет широкое и бесконтрольное применение антибактериальных и антимикотических препаратов среди населения [19].

Зооантропонозные дерматофитии обусловлены зоофильными дерматофитами. В частности, такие возбудители, как Trychophyton и Microsporum могут проникать в роговой слой кожных покровов и в придатки кожи (волосы и ногтевые пластинки) [18]. Зоофильные возбудители дерматофитий могут достаточно глубоко проникать в кожные покровы (до дермального слоя) и вызывать выраженное воспаление деструктивного характера [1, 10, 12]. Среди таких дерматофитий особое место занимает зооантропонозная трихофития (ЗТ). Согласно литературным данным, этот зооантропонозный микоз является природно-очаговым. Стоит отметить, что низкая заболеваемость ЗТ связано с недооценкой эпидемиологической ситуации в каждом конкретном регионе не только Узбекистане, но и во всем мире [1, 6, 12]. На современном этапе из возбудителей зооантропонозной трихофитии чаще всего выделяют зоофильные грибы Tr. verrucosum и Tr. mentagrophytes var. gypseum, обусловливающие микотическую инфекцию у животных и людей [4, 14].

Возбудители зооантропонозной трихофитии достаточно устойчивы к воздействию факторов окружающей среды, и в высушенном состоянии могут сохраняться в течение нескольких месяцев, сохраняя свои вирулентные свойства [5, 16]. Имеется ряд опубликованных работ, в которых прослеживается четкая взаимосвязь между климатическими изменениями и уровнем заболеваемости зооантропонозной трихофитии. К примеру, засуха в летнее время взаимосвязана с увеличением заболеваемости ЗТ в следующем за засухой году, очевидно вследствие миграции мелких грызунов [6, 8], которые являются источником заражения ЗТ, обусловленной Trichophyton mentagrophytes var. gypseum. Этот возбудитель является одним из самых распространенных грибковых агентов во всем мире, который также вызывает у человека и животных ЗТ [20]. Доказано, что необходимой структурой для пролиферации дерматофитов в роговом слое эпидермиса является твердый цитокератин, обнаруженный в коже и волосах у больных зооантропонозной трихофитией. Дерматофиты разрушают эти сложные белки с помощью фермента кератиназы [16]. Высокий уровень ферментативной активности возбудителей ЗТ при нормальной температуре тела и уровне pH кожи предположительно отвечает за адаптацию определенных дерматофитов к поверхности кожи человека [5, 11]. Зооантропофильная трихофития по клиническим признакам подразделяется на поверхностную, инфильтративную и наиболее тяжело протекающую инфильтративно-нагноительную. Клиническая картина поражения волосистой части головы варьирует от нескольких обломанных волосков, обнаруживаемых только при тщательном осмотре, до тяжелых воспалительных очагов покрывающих большую площадь головы [7]. Исходом нагноительных форм зооантропонозной трихофитии волосистой части головы является атрофический рубец с косметическим дефектом, который значительно снижает качество жизни этих пациентов [1, 3].

Исходя из вышеприведенных сведений, можно понять, что, проблема распространения зооантропофильной трихофитии остается актуальной в настоящее время не только в медицинском, но и в социальном плане. Соответственно, изучение современных клинических особенностей и особенностей эпидемиологии ЗТ является важной задачей современной дерматологии и микологии. Знание особенностей течения данной инфекции позволит улучшить диагностику, что, в свою очередь, позволит начать своевременную терапию с целью предупреждения осложненных, запущенных (инфильтративно-нагноительных) форм микоза с формированием косметических дефектов.

Таким образом, представляются актуальными вопросы изучения клинико-эпидемиологической обстановки и оптимизизации методов диагностики и лечения зооантропонозной трихофитии.

Целью наших исследований явилось изучение клинико-эпидемиологических особенностей зооантропанозной трихофитии в Сурхандарьинской области.

Материалы и методы: Клинические наблюдения за больными дерматомикозами позволили выявить характер клинического течения зооантропонозных дерматомикозов (трихофитии) в республике. Наблюдения проводились в Сурхандарьинской области в рамках исследования инновационного гранта «Разработка новой технологии наружного лечения атопического дерматита и грибковых заболеваний кожи у детей» в период с января 2022 по май 2023 годов. Согласно проведенным исследованиям, было выявлено 238 случаев зооантропанозной трихофитии.

В стационарных условиях проведено обследование и лечение 238 больных с различными формами зооантропонозной трихофитии, из которых 100 (42%) страдали трихофитией волосистой части головы, 43 (18,1%) – трихофитией гладкой кожи, 95 (39,9%) трихофитией волосистой части головы и гладкой кожи. Из 238 больных 142 (60%) составили лица мужского пола, 96 (40%) – женского. 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.

Результаты и обсуждение& Анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости зооантропанозной трихофитией показал, что основным контингентом больных ЗТ являются жители сельской местности, что составило 150 (63%), тогда как городские жители составили 88 (37%).

Больных в возрасте до 3 лет было 17 (7,1%), от 4 до 6 лет – 55 (23,1%), от 7 до 10 лет – 68 (28,6%), от 11 до 14 лет – 70 (29,4%), 15 и старше лет – 28 (11,8%) Основной контингент больных составили дети в возрасте от 4 до14 лет (193 детей – 81,1%). Длительность заболевания у 61 (25,6%) больных составила до 2-х недель, у 54 (22,7%) – от 2 недель до 1 месяца, у 99 (41,6%) – от 1 до 2 месяцев, у 24 (10,1%) – более 2 месяцев.

При распределении больных с ЗТ по клиническим формам было выявлено, что в основном преобладала инфильтративно-нагноительная форма – у 168 человек (70,6%), поверхностно-пятнистая форма у 52 (21,8%) и у 18 (7,6%) наблюдалась инфильтративная форма трихофитии. Количество патологических очагов варьировало: от 1

до 15. 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.

Наибольшее количество больных зооантропонозной трихофитией обращались за медицинской помощью в кожновенерологические учреждения республики весной (33,6%) и осенью (31,5%), наименьшее – летом (24,4%). Относительно высокая заболеваемость населения весной и осенью объясняется тем, что в зимне-весеннее время наблюдается повышенная миграция мышевидных грызунов с полей в помещения, а осенью – с полевыми работами, возвращением скота с пастбищ. Наименьшая заболеваемость летом связана, в основном, с тем, что скот находится летом на пастбищах. В эпидемиологии зооантропонозной трихофитии, как и других трихофитий, важное значение имеют источники заболевания.

При трихофитии источником заражения являлись крупный и мелкий рогаты скот, реже источником заражения явились люди, страдающие аналогичной болезнью. Семейные инфекции на селе выявлены чаще, чем в городе (соответственно 48,3% и 37%). И на селе, и в городе установлены эпидемиологические цепочки, в которых важную роль играет заражение от животного с последующим распространением в семье.

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 53.8% (128) положительных результата. В этиологии зооантропонозной трихофитии превалировал – Tr. Verrucosum, который был высеян у 94 человек (73,4%), Trichophyton mentagrophytes var. gypseum у 34 человек (26,6%).

Результаты микробиологических исследований показали, что у всех (238) больных в очагах поражения был высеяны грамм+ хемоорганотропные факультативно- анаэробные бактерии из семейства Mycrococcaceae. По видовой принадлежности наиболее часто высевался St. Aureus– в 50,8% (121) случаев, St. Epidermidis – в 33,2% (79) и у 24 (10,1%) St. Saprofiticus случаев.

В биологическом материале (эпителиальный соскоб) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридиационно-флюоресцентной детекцией «АмплиСенс MRSA-скрин-титр-Fl» совместно с прибором ПЦР в режиме «реального времени» выявляли ДНК метициллин-чувствительного и метициллин-резистентного Staphylococcus aureus, метициллин-резистентных коагулозонегативных Staphylococcus spp. Результаты исследования показали, что из 238 больных у 30 (12,6%) определялось ДНК MSSA, у 82 (34,4%) – ДНК MRCoNS, у 126 больных выявлено ДНК MRSA, что составило 52,9%.

Всем больным проводилась комплексная терапия с назначением системных антимикотиков, витаминотерапии, наружно противоспалительная терапия с применением грязевой маски «Fatiderm-M» и противогрибковые крема.

Грязевая маски «Fatiderm-M»-высокоминерализованная натуральная грязь из природных ресурсов месторождений Арала. Она содержит полезные микроэлементы как цинк, медь, кобальт, минералы соли магния, кальция, калия, брома, активизированные кремнистые воды и др. полезные минеральные и органические вещества. Она обладает противовоспалительным, противомикробным, рассасывающим, смягчающим действием.

Динамика кожно-патологического процесса на фоне применения грязевой маски «Fatiderm-M» характеризовалась уменьшением гнойного отделяемого на 79% уже на 2-ой день терапии, а уже к 4 дню терапии практически прекратилось, значительно уменьшилась эритема на 67,5%, отечность на 84% и инфильтрация на 58,3% в очагах поражения. На фоне рассасывания воспалительных явлений отмечалось значительное снижение субъективных ощущений, в частности болезненности и зуда.

Результаты микробиологических исследований с очагов поражения кожи после лечения показали уменьшение обсемененности патогенной флоры st.aureus в 5,2 раза.

ВЫВОДЫ

1. Анализ клинико-эпидемиологической ситуации по заболеваемости трихофитией показал, что основным контингентом больных дерматомикозами (трихофитией) являются жители сельской местности, что составило 150 (63%). Наиболее часто трихофития регистрировались у детей от 4 до 14 лет (193 детей – 81,1%).

2. Наиболее часто встречается поражение волосистой части головы 100 (42%) больных, при этом преобладала инфильтративно-нагноительная форма – у 168 человек (70,6%). Количество патологических очагов варьировало: от 1 до 15.

3. В этиологии зооантропонозной трихофитии превалировал – Tr. Verrucosum, который высеян у 94 человек (73,4%). При трихофитии основным источником заражения являлись крупный и мелкий рогатый скот.

Результаты микробиологических исследований показали, наиболее часто высевался St. Aureus– в 50,8% (121) случаев.

4. Результаты ПЦР исследования показали, что у 30 (12,6%) определялось ДНК MSSA, у 82 (34,4%) – ДНК MRCoNS, у 126 больных выявлено ДНК MRSA, что составило 52,9%.

5. Клинические и микробиологические исследования показали, что грязевая маска

«Fatiderm-M» обладает противовоспалительным, противомикробным и регенерирующим действием и может рекомендована для широкого использования в качестве наружной терапии у больных с инфильтративно-нагноительной формой трихофитии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеенко Ю.Л., Медведева Т.В, Степанова А.А., Черныш Д.Б. Гистологические особенности трихофитии кожи голени, обусловленные trichophyton verrucosum (описание случая) // Проблемы медицинской микологии. 2018. Т. 20, № 4. С. 27–30.
2. Амакджанов М.Р., Касымов О.И. Клинико–патогенетические особенности и лечение зооантропонозной трихофитии гладкой кожи атипичной локализации // Здравоохранение Таджикистана. 2014. № 4 (323). С. 68–75.
3. Бардова Е.А., Мурзина Э.А. Некоторые аспекты лечения трихофитий // Dermatovenereology. Cosmetology. 2020. Т. 6, № 4. С. 336–348.
4. Глузмин М.И., Шевченко А.Г., Егорова Е.Г. Взгляд дерматолога на подходы к диагностике трихофитии // Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России: материалы II Межрегионального научно–практического форума. – Краснодар, 2017. С. 46–47.
5. Даниленко Р.У., Хисматуллина З.Р., Мухамадеева О.Р., Медведев Ю.А. Иммунный статус больных зооантропонозной трихофитией // Врач. 2016. № 7. С. 32–36.
6. Исмаилова Г.А., Джураева И.А., Вапаев У.Г. Клинико–иммунологическая оценка комплексной терапии зооантропонозной трихофитии // Журнал теоретической и клинической медицины. 2017. № 1. С. 124–127.
7. Карибаева, А.Т. Современные особенности клиники, эпидемиологии, иммунных механизмов трихофитии, микроспории и усовершенствование терапии: автореф. дис. … д–ра мед. наук: 14.00.11 / Карибаева Алмагуль Токтарбековна. – Алматы, 2010. 41 с.
8. Мухамадеева О.Р., Медведев Ю.А., Хисматуллина З.Р., Даниленко Р.У. Иммунологические особенности зооантропонозной трихофитии // Успехи медицинской микологии. 2014. Т. 13. С. 138–141.
9. Попова Д.Р., Хисматуллина З.Р., Мухамадеева О.Р., Биккулова Г.Х. Современные подходы к диагностике зооантропонозной трихофитии // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010. Т. 3, № 3. С. 82–86.
10. Хисматуллина З.Р., Мухамадеева О.Р., Габдуллина С.Р., Биккулова Г.Х. Клинические аспекты нагноительных форм зооантропонозной трихофитии // Здоровье, демография, экология финно–угорских народов. 2011. №2. С. 55–56.
11. Хисматуллина З.Р., Мухамадеева О.Р., Даниленко Р.У. Иммунный статус у детей с зооантронозной трихофитией // Успехи медицинской микологии. 2015. Т. 14. С. 21.
12. Щелкунова О.А., Решетникова Т.Б. Современные клинико–эпидемиологические особенности микроспории и трихофитии // Сибирское медицинское обозрение. 2012. № 1 (73). С. 93–96.
13. Якубович А.И., Долженицина Н.А., Дмитриева М.Б. К вопросу об эпидемиологии трихофитии // Материалы XII Научно практической конференции дерматовенерологов и косметологов. – М., 2018. С. 147–148.
14. Bhattacharjee R., Dogra S. End of the road for terbinafine in dermatophytosis: Is it a valid conclusion? // Ind. J. Dermatol. Venereol. Leprol. – 2018. Vol. 84, № 6. P. 706–707.
15. John A.M., Schwartz R.A., Janniger C.K. The kerion: an angry tinea capitis // Int. J. Dermatol. 2016. Vol. 57. P. 3–9.
16. Kawakami Y., Hirano S., Mitsui S. Case of inflammatory tinea corporis affecting the dorsal surface of the thumb in a nail salon technician // J. Dermatol. 2017. Vol. 44, № 11. P. 294–295.
17. McClanahan C., Wanat K. Tinea corporis in a wrestling team cheerleader // Int. J. Women›s Dermatol. 2016. Vol. 2, № 4. P. 143–144.
18. Morrell J., Stratman E. Primary care and specialty care delays in diagnosing Trichophyton verrucosum infection related to cattle exposure // J. Agromed. 2011. Vol. 16. P. 244–250.
19. Pressanti C., Delverdier M., Iriart X. A case of Trichophyton mentagrophytes infection in a fennec fox (Vulpes zerda) // Veter. Dermatol. 2012. Vol. 23, № 5. P. 456–487.
20. Trovato L., Oliveri S., Domina M. Molecular diagnosis of kerion celsi caused by Trichophyton tonsurans in a Italian child // Med. Mycol. Case Rep. 2019. Vol. 24. P. 72–74.

УДК: 616.594.171:612

ПАТОГЕН ДЕРМАТОФИТ ЗАМБУРУҒЛАРНИНГ КУЛЬТУРАЛ ДИАГНОСТИКАСИ

Э.Х. ЭШБОЕВ, О.С. ИМАМОВ, Ш.Х. МАХМУДОВ, Н.Д. ДЖУМАЕВ, И.Н. АБДУВАХИТОВА, Г.Ш. ТОХТАЕВ

Ташкентский областной кожно-венерологический диспансер
Ташкентская медицинская академия

РЕЗЮМЕ

КУЛЬТУРНАЯ ДИАГНОСТИКА ПАТОГЕННЫХ ГРИБОВ-ДЕРМАТОФИТОВ

Э.Х. Эшбоев, О.С. Имамов, Ш.Х. Махмудов, Н.Д. Джумаев, И.Н. Абдувахитова, Г.Ш. Тохтаев

В данной статье представлены сведения о современных факторах этиологии грибковых заболеваний кожи (заболевания на фоне СПИДа, COVID-19), проблемах лабораторной диагностики, их решениях, выводы по результатам сравнения питательной среды, предложенной для посева обследование на питательной среде Сабуро у 400 больных.

Ключевые слова: дерматофиты, культуральная диагностика, питательная среда Сабуро, предлагаемая питательная среда.

SUMMARY

CULTURAL DIAGNOSTICS OF PATHOGENIC DERMATOPHITE FUNGI

E.X. Eshboev, O.S. Imamov, Sh.X. Maxmudov, N.D. Djumaev, I.N. Abduvaxitova, G.Sh. Toxtayev

This article presents information about modern factors of the etiology of fungal skin diseases (diseases associated with AIDS, COVID-19), problems of laboratory diagnostics, their solutions, conclusions based on the results of comparing the nutrient medium proposed for inoculation, examination on Sabouraud nutrient medium in 400 patients.

Keywords: dermatophytes, cultural diagnostics, Sabouraud nutrient medium, proposed nutrient medium.

ХУЛОСА

ПАТОГЕН ДЕРМАТОФИТ ЗАМБУРУҒЛАРНИНГ КУЛЬТУРАЛ ДИАГНОСТИКАСИ

Э.Х. Эшбоев, О.С. Имамов, Ш.Х. Махмудов, Н.Д. Джумаев, И.Н. Абдувахитова, Ғ.Ш. Тохтаев

Ушбу мақолада терининг замбуруғли касалликлари этиологиясидаги замонавий омиллар (касалликларнинг ОИТС, COVID-19 фонида кечиши), лаборатор ташхисотдаги муаммолар, уларнинг ечими, 400 нафар беморларда культурал текширувга таклиф қилинган озиқ муҳитининг амалдаги Сабуро озиқ муҳити билан қиёслаш натижалари бўйича хулосалар тўғрисида маълумот берилган.

Калит сўзлар: дерматофитлар, культурал ташхисот, Сабуро озиқ муҳити, таклиф қилинган озиқ муҳити.

Сўнгги йилларда дунёнинг кўплаб мамлакатларида замбуруғ инфекциялари соғлиқни сақлаш тизими муаммосига айланди. Бунга органлар ва тўқималар трансплантациясининг клиник амалиётга жорий этилиши, юқори дозали иммуносупрессив терапия, бир қатор янги инвазив диагностика ва терапевтик муолажалар, ОИВ ва COVID-19 пандемияси, жарроҳликдаги бактериал асоратларнинг профилактикасида антибиотик терапияси ва бошқа кўп ҳолатлар микозларни ривожланиш хавфи юқори бўлган иммунитет танқислиги бўлган беморлар сонининг кўпайишига сабаб бўлмоқда [4, 14].

Клиник амалиётда ҳозирги кунда патоген ва оппортунистик замбуруғларнинг 100 га яқин турлари муҳим аҳамиятга эга, микромицетларнинг яна 400 турининг тиббий аҳамияти истисно қилинмайди. Шу муносабат билан, замбуруғ қўзғатувчиларини ўз вақтида аниқлаш ва беморларни муваффақиятли даволаш ҳамда аҳоли орасида инфекция хавфини камайтириш тиббиётнинг муҳим вазифаларидан бири бўлиб қолмоқда [3, 7].

ЖССТ маълумотларига кўра (2021 й.), сайёрамизнинг ҳар бешинчи аҳолиси тери ва унинг ҳосилаларининг замбуруғли касалликларининг у ёки бу туридан азият чекади. Дерматомикоз (дерматофитоз) – микроскопик замбуруғлар – дерматомицетлар (дерматофитлар) келтириб чиқарадиган тери ва унинг ҳосилаларининг касалликлари бугунги кунда дерматомикология ва умуман тиббиётнинг долзарб муаммоси бўлиб қолмоқда [1, 5, 12].

Замбуруғлар тузилиши жиҳатидан тубан ўсимликлар туркумига мансуб бўлиб, ўсимликлардан таркибида хлорофилл моддасининг йўқлиги билан фарқланади. Замбуруғлар табиатда кенг тарқалган бўлиб, асосан ҳавода,

тупроқда, сув ҳавзаларида, ўсимликлар, ҳайвонлар ва ниҳоят инсонлар орасида учрайди. Ҳозирга вақтга келиб замбуруғларнинг 150000 дан ортиқ тури маълум бўлиб, уларнинг асосий қисми табиатда сапрофит ҳолатда учрайди [11].

Замбуруғли касалликлар вужудга келишида ташқи ва ички муҳит шароитлари муҳим ўрин тутади. Замбуруғларнинг яшаши, кўпайиши ва фаолият кўрсатиши учун уларга қулай бўлган шароитлар паст ҳарорат, қоронғулик, намлик ва кислородсиз муҳит бўлса, ноқулай бўлган шароитларга эса қуруқ сатҳ, қуёш нури, кислородли муҳит ва юқори ҳарорат киради [6].

Дерматомикозларнинг шаклланиш жараёни замбуруғларнинг касаллик қўзғатиш даражасига ва макроорганизмнинг иммунобиологик хусусиятларига, беморлар ёшига, жинсига ва уларнинг эндокрин безларининг ҳолатига боғлиқ. Бунда эпидермис ва дерма қаватининг сурилиш хусусияти кучайиши, кўп терлаш, терининг ўзига хос кимёвий таркиби муҳим роль ўйнайди. Замбуруғли касалликларнинг болалар ўртасида, айниқса, мактаб ёшидаги болаларда учраш ҳолати болаларда тери эпидермис ва соч ҳужайралари таркибидаги кератин моддасининг етарли даражада эмаслиги, терининг сув-ёғ ҳимоя қавати pH муҳитининг ишқорли ёки мўътадил даврга ўтиши замбуруғларнинг фаоллашишига ва вирулентлик даражасининг кучайишига олиб келади. Айниқса, сурункали ва юқумли касалликлар билан хасталанган ва заифлашган беморларда дерматомикозлар кўпроқ учрайди. Касаллик манбаи бўлиб бемор инсон ёки касалланган ҳайвонлар ҳисобланади, улардан соғлом инсонларга касаллик тўғридан-тўғри маиший алоқалар натижасида ёки билвосита, яъни беморлар истеъмолида бўлган буюмлар (кийим-кечак, идишлар ўйинчоқлар ва ҳ.к.) орқали юқади. Касаллик юққандан сўнг касалликнинг клиник белгилари тери, соч, тирноқлар ва шиллиқ қаватларда намоён бўлади ҳамда ривожланади [2, 9].

Ҳозирги пайтга келиб, тиббиёт микологияси жиддий муаммоларга дуч келмоқда. Айниқса, ҳаммага мақбул бўлган лаборатория текширув усуллари ишлаб чиқилмаган. Маълумотларнинг етарли эмаслиги кўпинча текширув натижаларини кеч олиш, нотўғри ўтказишга сабаб бўлади. Бу даволашда қийинчиликларни келтириб чиқаради ва касалликнинг сурункали кечишига сабаб бўлади. Эрта ташхис қўйиш муваффақиятли соғайиш эҳтимолини сезиларли даражада оширади. Шунинг учун дастлабки кунданоқ замбуруғ инфекцияси борлигини клиник тахмин қилиб шубҳа қилинган барча беморларни микологик лаборатория текширувидан ўтказиш керак.

Молекуляр-генетик, биокимёвий ва иммунологик технологияларнинг ривожланиши замбуруғ инфекцияларини лаборатория ташхисида кенг қўлланила бошланди. Микотоксинларнинг индекацияси, микотоксикозлари ва замбуруғ қўзғатувчиларининг токсико инфекцияларини аниқлаш, даволаш ва олдини олиш усуллари йилдан-йилга такомиллаштирилмоқда [5, 13]. Лекин бактериологияда каби микология фанида ҳам замбуруғларни сунъий озиқ муҳитларга экиб ўстириш «Олтин стандарт» ҳисобланади. Фақат культурал услуб билангина замбуруғларнинг морфобиологик, қолаверса, уларнинг антимикотик хусусиятларини тўлиқ ўрганишга имкон яратилади. Шу тариқа касалликнинг профилактика ва давосини ривожлантириш мумкин бўлади [10].

Замбуруғларни ўз ичига олган патологик материаллар билан ишлаш махсус хавфсизлик қоидаларига, шахсий гигиена талабларига мувофиқ амалга оширилиши керак ва инфекциянинг олдини олиш, аҳолининг аллергиялашишини ва қўзғатувчининг тарқалишини олдини олишга қаратилган бўлиши лозим. Шу муносабат билан микологик текширувлар ихтисослашган лабораторияларда ўтказилиши талаб қилинади ва уни ташкил килишга муваффак бўлдик.

Микологик лабораторияда белгиланган маълум хоналар мажмуаси бўлиши керак: жумладан, микроскопия хонаси, бокс – экиш хонаси, экиш ва культура билан ишлаш хоналари, озиқ муҳитларни тайёрлаш хонаси, патологик материаллар ва озиқ муҳитини стерилизация қилиш ва зарарсизлантириш учун автоклав, ювиниш хонаси, ошхона, ходимлар учун кийиниш ва ечиниш хоналари, шкафлар ва ҳожатхона. Микологик лаборатория узлуксиз фаолият кўрсатиши учун унда спиртли ёки газ лампалари, сочларни олиш учун эпиляцион пинцетлар ва замбуруғ экмаларини озиқ муҳитдан ажратишга хизмат қиладиган бактериологик қовузлоқлар, скальпеллар, шпателлар, турли ҳажмдаги пинцет, штатив ва қайчилар, маникюр тирноқ кесгичлар, Фолькман қошиқчалари, игналар, шприцлар ҳамда тезлиги бошқариладиган центрифуга, силкитадиган машина, Петри косачалари, шиша идишлар, фильтлар, Вуднинг ультрабинафша чироғи, ёритгичлар, термостатлар, автоклав ва музлатгичлар, бактериоцид лампалар, қуритувчи шкаф, шу билан биргаликда пахта, бинт, дока ва бошқа юмшоқ материаллар бўлиши лозим. Грамм ва Романовский бўёқлари мажмуаси, КОН, NaOH каби ишқорлар кундалик амалий иш жараёнида бўлиши лозим. Бошқа айрим реактивлар кўрсатма ва эҳтиёж асосида талаб этилади.

Патологик материаллар ишлатиладиган лаборатория поллари ва иш столлари ҳар куни таркибида хлор сақловчи эритмалар билан тозаланади. Термостатлар ва бошқа аппаратуралар кун давомида хлорли эритмалар билан артилади. Лаборатория деворлари эса ойига бир марта дезинфекциялаш воситаси билан ишлов берилади. Қуритувчи шкафда иссиқ ҳаво билан барча идишлар, шиша косачалар, предмет ойналари, пробиркалар ва бошқа ишлатилган асбоб-анжомларни стерилизация қилиш 180°C да 60 дақиқа

давомида амалга оширилади. Текширув давомида ифлосланган идишлар (пипеткалар, шпателлар, буюм ойналари ва б.) дезинфекцияланиши шарт. Бунинг учун 3% ли гипохлорид эритмасига ёки 33% пергидроль эритмасига 2–3 соат давомида ботириб қўйилади. Кейин идишлар қайтадан ювилади ва қайнатилади. Текширилган материаллар, жумладан, тўқима, тери ва тирноқ қипиқлари, соч толалари ва ишлатилган замбуруғ экмалари икки атм (132°С) да 20 дақиқа давомида автоклавланади.

Патологик материаллар

Тирноқ. Зарарланган тирноқ пластинкалари ва унинг атрофидаги тери юзаси 70% ли спирт билан ишлов берилади, шикастланган жой ўткир қайчи билан кесиб олинади. Тирноқ пластинкасидан скальпел ёки устара пичоғи билан тирноқ қириндилари олинади. Иложи борича қириндиларни чуқурроқ қатламдан олиш зарур. Сўнгра қириндилар стерил Петри косачаларига ёки тўғридан-тўғри тоза буюм ойналари устига йиғилади. Тирноқ пластинкаларининг юзаки зарарланишида шикастланган ўчоқлар юзаси скальпел ёки устара пичоғи билан қириб-қириб олинади. Тирноқ пластинкаларини қириш зарарланган қопламгача етказилади.

Соч. Соч олиш эпиляцион пинцетлар таги билан юлиб олинади. Агарда сочни олишда қийинчилик туғилса, зарарланган ҳудуд скальпел билан қирилади. Тагида қолган қора нуқтали соч илдизлари камида 5–6 тадан эпиляцион пинцетларда илдизи билан юлиб олинади. Микроскопик текшириш учун 10–12 та дона соч танланади.

Тери. Аввал зарарланган ўчоқлар танланади ва шу жойлардан скальпел ёрдамида қирма олинади. Тирнаб олинган қирманинг дастлабки осон олинадиган кепак қисми ташланади. Қолган қирмалардан микроскопия ва экиш учун материал олинади. Лаборатория шароитида қирмани тўғридан-тўғри ёғсизлантирилган ва стерилланган бир нечта буюм ойнасининг юзасига олиш мумкин. Худди шу патологик материаллардан танлаб озиқ муҳитига ҳам экилади.

Замбуруғларнинг микроскопик диагностикаси. Микроскопия – дерматомикоз қўзғатувчиларини аниқлайдиган энг асосий ва оддий текширув услубидир. Юқорида таъкидлаганимиздек, текширув материаллари бўлиб, зарарланган тирноқ соч ва тери қирмаси ҳисобланади. Баъзан даволовчи шифокор талаби асосида оғиз ва бурун шиллиғидан суртмалар тайёрлаш мумкин. Лекин ёдда сақлаш керакки, бундай препаратлар Грамм ёки Романовский услубида бўяб, иммерсион тизимда кўрилади. Тирноқ, соч ва тери қирмаларидан тайёрланган препаратлар устига 10–20% ли КОН ёки NaOH эритмасидан бир неча томчи томизилади. Ишқорларнинг миқдори патологик материалнинг ҳажмига боғлиқ. Препаратни бир оз газ ёки спиртли аланга устида қиздирилади, аммо суюқликнинг қайнаб кетишидан ва буғланишидан эҳтиёт бўлиш керак. КОН ишқори таъсирида препарат нисбатан оқаради ва бегона органик маҳсулотлар йўқ қилинади.

Натижада замбуруғларнинг сақланиб қолган тузилмалари микроскоп остида аниқ кўринади. Микроскопнинг аввал кичик (х7, х10, х20), кейин катталаштирилган (х40) объективида иммерсиясиз кўздан кечирилади. Микроскопнинг кўрув майдонида замбуруғларга хос элементлар, яъни мицелий иплари, кандида споралари ёки ҳужайралари, гифлар, спорангийлар ва куртак ҳужайралари яхши кўринади. Одатда, лаборатория мутахассиси ушбу тузилмаларни кўришда адашмаслиги учун узлуксиз равишда препаратларни кўриб туриши 1-жадвалда берилган маълумотларга эса эътибор каратиши лозим.

1-жадвал

Терининг замбуруғли касалликлари лаборатор диагностика услублари

Т/р	Методлар	Афзалликлари	Камчиликлари
1.	КОН ёки «калькофлюор белый» эритмали микроскопия	Юқори сезувчан, самарали, арзон, оммабоп	Спецификлигининг камлиги
2.	Озиқ муҳитларига экиб текшириш (Сабуро озиқ муҳити ва б.)	«Олтин стандарт», спецификлиги юқори, нисбатан арзон	Узоқ вақтни олади, оммабоплиги чегараланган
3.	Серологик методлар	Юза дерматомикозларда қўлланилмайди	Сезувчанлиги ва спецификлиги паст
4.	Молекуляр-генетик методлар	Сезувчанлиги ва спецификлиги юқори	Оммабоплиги чегараланган
5.	Гистологик текширувлар	Сезувчанлиги ва спецификлиги юқори	Инвазив метод, оммабоплиги чегараланган

Культурал (экиш) услуби. Бугунги кун микология амалиётида замбуруғлар касалликларини ўстириш учун Сабуро озиқ муҳити асосий ҳисобланади (1910 й.). Унинг турли вариантлари мавжуд, Сабуро декстроз агарли (зич муҳити), Сабуро бульони (суюқ муҳит) Сабуро муҳитига иккиламчи бактериал флорани бартараф қилиш учун антибиотиклар (гентамицин, стрептомицин, пенициллин ва б.) қўшилади. Сапрофит замбуруғларнинг ўсишини бостириш учун циклогексимид аралаштирилган озиқ муҳит ҳам мавжуд.

Сабуро озиқ муҳитининг (замбуруғларни бирламчи ажратиш учун) таркибий қисми қуйидаги маҳсулотлардан иборат: глюкоза – 40 гр., пептон – 10 гр., агар-агар – 15 гр., дистилланган сув – 1 литр, pH – 5,6. Компонентлар аввал яхшилаб аралаштирилади. Кейин эригунча қайнатилади. Сўнгра 110–120°C да 15 дақиқа давомида автоклав қилинади. Сўнгра совутилади ва Петри косачаларига бир хил қалинликда тақсимланади.

Дерматофитларнинг культурал ташхисоти учун ишлатиладиган янги озиқ муҳити. Дерматомикозларнинг микроскопик ташхисоти касаллик қўзғатувчилари турини аниқлаш имконини бермайди. Терининг замбуруғли касалликлар қўзғатувчиларини культурал услубда, яъни махсус озиқ муҳитларида ундириш йўли билан касаллик қўзғатувчилари турини аниқлаш орқали беморга тўғри ташхис қўйиш мумкин. Шу билан бирга аниқланган касаллик қўзғатувчисига антимикотик препаратларга сезувчанлик ҳолатини аниқлаш имкони яратилади.

Озиқ муҳитига экма қилингандан кейин бактериялар 2–3 кунда, ачитқи ва моғор замбуруғларининг ўсишини эса 4–5 кундан бошланади, патоген замбуруғ қўзғатувчиларининг ўсиши 6–7 кунлари рўй беради. Иккинчидан, дерматомикоз (трихофития, микроспория, эпидермофития) қўзғатувчилари юқори озиқланиш эҳтиёжларига эга. Дерматофитларнинг аксарият турларини озиқ муҳитида ўсиши учун дастлаб ҳайвонлардан олинган витаминлар ва оқсилларнинг тўлиқ тўплами керак бўлади. Шунинг билан бирга амалдаги Сабуро озиқ муҳитига эқилган дерматофит қўзғатувчиларининг идентификация кунларининг узоқлиги бу борадаги илмий ва амалий тадқиқотлар ўтказишни яна бир бор талаб этади.

Ушбу изланишнинг мақсади, ҳар қандай клиник микологик текширувнинг ишончли натижалари учун зарур бўлган аниқ ва объектив натижаларини таъминлаш учун зарур бўлган самарадорлик мезонларини қониқтирадиган клиник материаллардан олинган замбуруғ қўзғатувчиларининг соф культураларини ажратиб олиш учун янги озиқ муҳити ишлаб чиқаришдан иборатдир.

Таклиф қилинган янги озиқ муҳитнинг таркиби қуйидаги компонентлардан иборат бўлди (г/л): дистилланган сув – 1 литр, микологик пептон – 10,0 грамм, бактериологик агар-агар – 18,0–20,0 грамм, кератин гидролизати – 10,0 граммдан 20,0 граммгача, ўрик экстракти – 80,0 грамм, витамин B1 (тиамин хлорид) – 1,0 мл, ципрофлоксацин – 500 мг, циклогексимид – 0,001 грамм.

Микробиологик пептон – замбуруғлар озиқланиши учун оқсиллар, карбонсувлар, витаминлар ҳамда турли минерал моддалар зарур. Аксар дерматофитлар карбонсувлар қўшилган пептонли озиқ муҳитларида яхши ўсади. Озиқ муҳитига қўшиладиган углеводлар ва пептоннинг муносиб уйғунлиги дерматофитлар культураси шаклланишида муҳим омиллардан биридир. Пептон миқдорининг етарли миқдорда бўлиши дерматофитлар колониясида плеоморф ўзгаришларни, камайтиради, қатламлашиш, буришиш, кратерсимон шаклланиш ҳамда, айниқса озиқ муҳитига декстроза қўшилганда юқори намлик кўпаяди. Буларнинг барчаси сирт таранглигининг ўзгариши билан боғлиқ.

Дерматофитларни оқсиллар ва пептонларни асиммиляция қилишини ўрганишлик бу моддалар углерод ва азот манбалари бўлиши мумкинлигини билан изоҳланди.

Ўрик экстракти – озиқ муҳитига қўшилган арзон, табиий, маҳаллий маҳсулот бўлиб, углевод, аминокислоталар ва дерматофитлар ўсиши учун зарур бўлган минералларга жуда бой. Ўрик экстрактининг озиқ муҳитига қўшилиши маҳсулот таннархининг пасайиши ва замбуруғлар соф культурасини ажратиб олиш самарадорлигини ошириш имконини беради. Ўрик экстрактида аргинин, глицин, лизин, триптофан, изолейцин, тирозин каби аминокислоталар мавжуд. Дерматофит қўзғатувчиларини озиқ муҳитида жадал ўсиши учун қатор минераллар талаб қилинади. 100 грамм ўрик экстракти таркибида 65 гр. углевод, 1162 мг калий, 55 мг кальций, 27 мг темир, 10 мг натрий мавжуд.

Озиқ муҳитига келиб чиқиши бўйича табиий бўлган карбонсувлар мажмуаси ўрик экстрактининг қўшилиши кўплаб дерматофитларнинг озиқланиши учун муҳим ҳисобланади. Ўрик экстрактининг карбонсувларга ўта бой эканлиги билан бир қаторда дерматофитлар озиқланиши учун зарур бўлган минералларга тўйинганлиги озиқ муҳити самарадорлигини янада бойитади.

Ҳатто соғлом одам териси ҳам турли микроорганизмлардан холи эмас, балки терида нафақат турли бактериялар, шу билан бирга ачитқи ва моғор замбуруғлари ҳам учрайди. Дерматофитлар табиий шароитда хам, патологик материалда ҳам ҳеч қачон алоҳида ҳолда учрамайди, улар доимо у ёки бу микрофлора билан бирга, улар турли хил, баъзан кўп сонли микроблар дунёси вакиллари билан учрайди.

Замбуруғ қўзғатувчиларининг культурал ташхисотидаги кўп йиллик изланишлар шуни кўрсатадики, озиқ муҳитига эқилган патологик материал таркибидаги бактериялар, ачитқи ва моғор замбуруғлари дерматофит қўзғатувчиларига нисбатан тезроқ ўсишни бошлайди, оқибатда озиқ муҳитида замбуруғ қўзғатувчиларини соф культурасини ажратиб олиш имкони бўлмайди.

Фторхинонлар гуруҳи антибиотиклари, жумладан Ципрофлаксацин антибиотигининг озиқ муҳитига қўшилиши бактериал флоранинг ўсишини бостириш ва шу билан дерматофитлар-

га антогонистик таъсирини бартараф этиш учун фойдаланилди.

Цеклогексимид воситаси орқали озиқ муҳитида ачитқи ва моғор замбуруғлари ўсиб кетиши олди олинди.

Эслатма: Цеклогексимид жуда заҳарли, шунинг учун кукунни нафас йўллари, шиллиқ қаватлар ва терига тушишидан эхтиёт бўлиш керак!

Кератин гидролизати – майда ва йирик шохли ҳайвонлар шохлари, туёқлари, қўй ва эчки жунларидан, паррандалар патларидан олинган табиий оқсиллардир. У пептидлар, полипептидлар ва аминокислоталардан иборат.

Кератин – табиий оқсил, тери ва унинг ҳосилалари майин туклар, сочлар ва тирноқларнинг асосий таркибий қисми ҳисобланади. Табиий ҳолатда эримайди. Гидролиз орқали кератиннинг катта молекулалари сувда эрувчан модда ҳолатига қараб кичикроқ бўлади.

Дерматофитлар кератофил замбуруғлар гуруҳига мансуб бўлиб, кератиназа ферментига эга ва тери, сочлар, майин туклар, тирноқлар, патлар, туёқлар ва бошқаларнинг кератинлари каби ҳазм қилиниши қийин бўлган оқсилларни муваффақиятли парчалаш хусусиятига эга.

Янги озиқ муҳитини тайёрлаш техникаси. Юқорида берилган маълумотларга таянган ҳолда талаб қилинган барча компонентлари аввалдан тайёрлаб олинади. Дастлаб шиша колбага майдаланган 18,0–20,0 гр. бактериологик агар-агар (ГОСТ 17206-96) солинади, устига 900,0 мл дистилланган сув (ГОСТ 6709-72) қуйилади, агар-агар эригунча аралашма иситилади. Эриган аралашмага 10,0 гр. микологик пептон (ГОСТ 13805-76), 10,0 гр. дан 20,0 гр. гача кератин гидролизати (ГОСТ 32034–2013) қўшилади, аралашма миқдори дистилланган сув қўшиш орқали 1 литрга етказилади ва маҳсулот яхшилаб аралаштирилади. Ҳосил бўлган аралашма сокинлик билан чайқатилади. Шундан кейин озиқ муҳити шиша идишларга қуйилади. Идишларнинг оғзи пахта докали тиқин билан беркитилиб, автоклавда 20 дақиқа 1 атм. (120°С) да стерилизация қилинади. Стерилизациядан сўнг озиқ муҳити совутилади ва қотмасидан аввал унга 80,0 гр. ўрик экстракти, B_1 витамин (тиамин гидрохлорид) 1,0 мл, ципрофлоксацин 5,0 гр, – циклогексимид 0,001 гр қўшилади. Сўнгра унинг pH муҳити 6,5 га тенглаштирилади.

Ўрик экстрактини тайёрлаш. Бунинг учун абрикос ўригининг қуритилган туршагидан 1 кг олиниб, аввал илиқ сувда яхшилаб ювилади. Кейин ўткир пичоқда бир хил катталикда (0,3–0,5 см) майдаланади, сўнгра 2,5–3,0 литр водопровод сувига солиб эмалланган идишда газ плитасида 30–35 дақиқа бир хил оловда қайнатилади. Талаб қилинган вақт тугагач, қайнатма совутилади, пахта-докали фильтрдан ўтказилади. Ҳосил бўлган тоза эритма шиша идишларга солинади ва уларнинг оғзи пахта докали тиқинлар билан ёпилади. Сўнгра автоклавда 1 атм. (120°С) да 15 дақиқа стерилизация қилинади. Автоклавдан ўтказилган стерил ўрик экстрактини лабораториянинг салқин жойида бир йилгача бемалол сақлаш мумкин.

Юқорида таърифланган кўрсатма асосида тайёрланган озиқ муҳити стерил Петри косачаларига қалинлиги 3 мм.дан кам бўлмаган (10,0 мл) ҳажмда қуйиб чиқилади. Озиқ муҳитини (ПХ-16) маркали пробиркаларга (3,0 мл) ҳам қуйиб бемалол ишлатиш мумкин. Озиқ муҳити қуйилган Петри косачалари ва пробиркаларни стерил бокс шароитида сақлаган маъқул.

Олинган натижалар таҳлили. Биз томондан тавсия этилган «Дерматофитларни ўстириш учун озиқли муҳит»нинг (Ихтиро патенти № JAP 07071.22-08-2022 й.) самарадорлигини амалдаги Сабуро озиқ муҳити билан 400 нафар беморларда (184 таси 14 ёшгача бўлган болалар, 107 таси эркаклар ва 109 нафари аёллар) намунавий тажрибалар ва клиник материалларда замбуруғ дерматомицетларнинг ўсишини қиёсий таҳлил қилиш усули билан амалга оширилди. Олиб борилган тажрибаларда колонияларнинг ўсиш тезлиги ва характери ҳамда дерматомицет замбуруғларнинг морфологик хусусиятлари ўрганилди.

Модел тажрибаларида колонияларнинг ўсиш тезлиги ва характери ҳамда дерматомицет замбуруғларининг морфологик хусусиятлари намоён бўлди. Тажриба 21 кун давомида дерматофитларнинг 3 та турлари (Trichophyton rubrum, Microsporum canis, Epidermophyton floccosum) билан амалга оширилади. Дерматомикозларнинг бу турлари аксар беморлардан ажратиб олинадиган замбуруғ қўзғатувчилари ҳисобланади. Штаммлар Тошкент вилояти тери-таносил касалликлари микология лабораторияси намунавий ва патоген культуралари тўпламидан ва микоз ташхиси қўйилган беморлардан олинган патологик материаллардан ажратиб олинган соф культуралардан ҳам фойдаланилди.

Микологик текширувлар амалиётидан маълумки, культурал ташхисотда озиқ муҳитларнинг иккиламчи бактериал инфекциялар, ачитқи ва моғор замбуруғлар билан зарарланишнинг негатив таъсири катта. Тажрибаларимиз шуни кўрсатдики, Сабуро озиқ муҳитида бактериал, ачитқи ва моғор замбуруғлар билан зарарланиш 19–21% ҳолатда, таклиф қилинган озиқ муҳитида эса 11–13% ни ташкил қилди.

Дерматофит колонияларининг ўсиш динамикаси қуйидагича кечди. Кузатувнинг биринчи кунида ҳар иккала муҳитда ўсиш рўй бермади, иккинчи куни таклиф қилинган озиқ муҳитида Trichophyton rubrum нинг дастлабки 0,1–0,3 см ўсиши кузатила бошланди. 4–5–6 кунлари Сабуро ва таклиф қилинган муҳитларда замбуруғ колониялари 0,2 смдан 3,0–3,8 см га етди. Лекин айтиш жо-

изки, кузатувнинг 6–7 кунларига бориб, таклиф қилинган озиқ муҳитидаги колониялар ҳажми (6,1–6,5 см) Сабуро озиқ муҳитидагига нисбатан (3,5–3,8 см) деярли икки баравар катта бўлди.

Модел тадқиқот ишларимизда дерматофитлар орасида энг кўп учрайдиган учта тур замбуруғлар (Trichophyton rubrum, Microsporum canis, Epidermophyton floccosum) культуралари ўрганилди. Дарҳақиқат, замбуруғ дерматофит колонияларнинг ўсиш динамикаси қуйидагича кечди. Кузатувнинг биринчи кунида ҳар иккала муҳитда ўсиш рўй бермади, иккинчи куни янги муҳитда Trichophyton rubrum нинг дастлабки 0,1–0,3 см ўсиши кузатила бошланди. 4–5–6 кунлари Сабуро ва таклиф қилинган муҳитларда замбуруғ колониялари 0,2 см дан 3,0–3,8 см га етди. Лекин айтиш жоизки, кузатувнинг 6–7 кунларига бориб, янги муҳитдаги колониялар ҳажми (6,1–6,5 см) Сабуро муҳитидагига нисбатан (3,5–3,8 см) деярли икки баравар катта бўлди (2-жадвал).

2-жадвал

Бемордан олинган материалларда замбуруғ-дерматофитколониялари ўсиши ва ривожланиши динамикаси

Замбуруғ турлари	Озиқ муҳитлари	Колония ўлчами (см) (кунлар)					
		2 сутка	3 сутка	4 сутка	5 сутка	6 сутка	7 сутка
Microspo rum canis	Таклиф қилинган озиқ муҳити	–	0,5	1,0–1,5	2,8–4,0	5,1–5,5	6,1–6,5
	Сабуро озиқ муҳити	–	–	0,2–0,5	1,0–1,5	2,1–2,5	3,2–3,5
Trichophy ton rubrum	Таклиф қилинган озиқ муҳити	0,1–0,3	1,5–2,2	3,0–3,8	4,0–4,5	5,7–5,9	6,5–7,0
	Сабуро озиқ мўхити	–	–	0,6–1,0	1,8–2,2	2,8–3,3	3,5–3,8
Epider mophyton floccosum	Таклиф қилинган озиқ муҳити	–	–	0,4–0,6	1,2–1,8	2,4–2,8	3,1–3,6
	Сабуро озиқ муҳити	–	–	–	–	0,3–0,6	0,9–1,1

Худди шу тариқа бир пайтда параллел равишда тўртта тур (Trichophyton rubrum, Microsporum canis, Epidermophyton floccosum, Trichophyton verrucosum) замбуруғларининг колония ҳосил қилиш хусусиятлари таққослама ўрганилди. Изланишлар натижасида маълум бўлдики, таклиф қилинган озиқ муҳитда барча замбуруғларнинг униши ва колония ҳосил қилиши назоратдагиларга нисбатан (5–6 кундан 11–12 кунгача) икки ҳисса кам (2–3 кундан 5–6 кунгача) бўлди (3-жадвал).

3-жадвал

Бемордан олинган материалларда замбуруғ-дерматофит колониялари ўсиши ва ривожланиши динамикаси

Замбуруғ турлари	Колониялар пайдо бўлиши (кунлар)	
	Таклиф қилинган озиқ муҳити	Сабуро озиқ муҳити
Epidermophyton floccossum	4–5	6–8
Trichophyton faveforme	5–6	11–12
Trichophyton rubrum	2–3	4–5
Microsporum canis	3–4	4–6

Озиқ муҳитда замбуруғ-дерматофитлар колонияларини идентификация қилиш дерматомикозларга аниқ ташхис қўйишда асосий роль ўйнайди. Тадқиқотимизнинг ушбу қисмида тўртта турга мансуб (Trichophyton rubrum, Microsporum canis, Epidermophyton floccosum, Trichophyton faveforme) замбуруғ-дерматофит колонияларининг идентификацияси билан шуғулландик. Изланишлардан маълум бўлдики, тадқиқот культураларидан Trichophyton rubrum Epidermophyton floccosum ва Microsporum canis 9–12 кунда, Trichophyton faveforme 14–15 кунда идентификация қилинадиган даражада (пигмент ҳосил қилиш, мицелий ва споралар пайдо бўлиши ва ҳ.к) қисқа муддатда ва самарали ундириш вазифасини бажариш имконини берди.

Аксинча, Сабуро озиқ муҳитига эқилган тўртта турдан иборат замбуруғ дерматомицетлар 18–26 кун давомида ўсиши қайд қилинди. Демак, таклиф қилинган озиқ муҳитига нисбатан дерматомицетларнинг ўсиш муддати икки ҳисса кўп вақтни талаб қилган (4-жадвал).

4-жадвал

Беморлардан олинган материалларда замбуруғ дерматофит колониялари идентификацияси

Замбуруғ турлари	Идентификация натижалари (кунлар)	
	Таклиф қилинган озиқ муҳити	Сабуро озиқ муҳити
Epidermophyton floccossum	9–11	18–19
Trichophyton faveforme	14–15	24–26
Trichophyton rubrum	10–11	21–22
Microsporum canis	11–12	20–21

АДАБИЁТЛАР

1. Антонова С.Б. Современные клинико-эпидемиологические особенности заболеваемости дерматомикозами у детей. оптимизация диагностических, медико-профилактических технологий, диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Екатеринбург. 2019. С. 4.
2. Кислицына О.А. Различия в состоянии здоровья мигрантов и коренного населения в России и других странах европейского региона. // Социальные аспекты здоровья населения. 2013. № 3(31). С. 2.
3. Яковлева И.В. Здравоохранение в Европейских странах: здоровье мигрантов [Электронный ресурс]. // Научные проблемы гуманитарных исследований. 2009. №1 Режим доступа: http://cyberleninka.ru/article/n/zdravoohranenie-v-evropeyskih-stranah-zdoroviemigrantov (дата обращения: 01.02.2016).
4. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Разнатовский К.И. Дерматомикозы, или поверхностные микозы кожи и её придатков – волос и ногтей. Лабораторная диагностика. Журнал проблемы медицинской микологии. 2008. Т. 10. №1. С. 27–28.
5. Имамов О.С. Состояние продукции цитокинов у больных зооантропонозной трихофитией. Журнал Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2018. №3–4, С. 42–43.
6. Нуралиев М.Д. Эпидемилогия, особенности клиники и совершенствование терапии зооантропонозной трихофитии в условиях жаркого климата. Авторефер. диссер. к.м.н., 2007. С. 16.
7. Мухамедов И.М. Эшбоев Э.Х. ва б. Микробиология, иммунология, вирусология, Дарслик, 2002. 364–365 бет.
8. Эшбоев Э.Х., Бабажанов Х.Р. ва б. Терининг юқумли ва паразитар касалликлари ҳамда уларнинг лаборатория диагностикаси. Монография. 2021. 69–70 бет.
9. Арифов С.С., Эшбоев Э.Х. Тери ва таносил касалликлари. Дарслик, 1997. 161–162 бет.
10. Есионова Е.В. Атопический дерматит, осложненной микогенной сенсибилизацией: Candida spp. и проблемы лечения на современном этапе (Обзор). Журнал Дерматовенерология и эстетическая медицина, 2018. №2(38), С. 30–31.
11. Мавлянова Ш.З. Микогенная сенсибилизация при дерматозах. Руководство для врачей. – Ташкент. 2014. С. 183.
12. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – Москва: БИНОМ, 2008. 480 с.
13. Хисматуллина З.Р., Мухамадеева О.Р. Способ выделения дерматофитов. Вестник дерматологии. 2006. № 2. С. 25–27.
14. Kwon-Chung K.J., Bennett J.E. Medical Mycology. Lea & Febiger. Philadelphia – London, 1992. 866 p.

УДК:616.516.5:579.61-094-071

КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Ш.З. МАВЛЯНОВА, Ш.Ш. ХОНХОДЖАЕВ, М.Р. МАКСУДОВ

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

ХУЛОСА

АТОПИК ДЕРМАТИТНИНГ КЛИНИК-МИКРОБИОЛОГИК ВА МОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Ш.З. Мавлянова, Ш.Ш. Хонходжаев, М.Р. Максудов

Тадқиқот мақсади. Атопик дерматит билан оғриган беморларда терининг микробиотасини хисобга олган холда терининг патоморфологик манзарасини бахолаш.

Материал ва усуллар. Атопик дерматит билан оғриган 157 беор текширилди, барча беморларда клиник, микробиологик, гистологик ва статистик тадқиқотлар ўтказилди.

Тадқиқот натижалари. Атопик дерматит билан оғриган беморларда тери намуналарини клиник, микробиологик ва гистологик тадқиқотлари шуни кўрсатдики, стафилококкларнинг оппортунистик флорасининг кўпайиши фонида патоморфологик манзарада сезиларли ўзгаришлар қайд қилинган, бу эса ўз навбатида теридаги инфилтратив-яллиғланиш жараёнлари даражасини тавсифлайди.

Хулоса. Атооик дерматит билан оғриган беморларда патологик жараёнга St.aureus ва St. Haemoliticus қўшилиши билан кечганда, патоморфологик манзарада спонгиоз, инфилтрация ва дерманинг шиши яққол намоён бўлади; St. Saprophyticus аниқланганда акантоз, енгил спонгиоз ва инфилтрация, St. Epidermidis аниқланганда эса патоморфологик кўрсатгичлар енгил даражадалиги аниқланди.

Калит сўзлар: атопик дерматит, тери микробиотаси, Staphylococcus spp., тери патоморфологияси. Clinical, microbiological and morphological characteristics of atopic dermatitis.

SUMMARY

ATOPIK DERMATITNING KLINIK, MIKROBIOLOGIK VA MORFOLOGIK XUSUSIYATLARI

Sh.Z. Mavlyanova, Sh.Sh. Khonkhodzhaev, M.R. Maksudov

The purpose of the work is to evaluate the pathomorphological picture of the skin, taking into account the microbiota of the skin in patients with atopic dermatitis.

Material research methods. 157 patients with atopic dermatitis were examined, all patients underwent clinical, microbiological, histological and statistical studies.

Results of the study: clinical, microbiological and histological studies of skin biopsy specimens in patients with atopic dermatitis showed that against the background of increased contamination of the opportunistic flora of staphylococcus spp. pronounced changes in the pathomorphological picture are noted, which characterizes the severity of infiltrative-inflammatory processes of the skin.

Conclusions: In patients with AD with colonization of st. aureus and St. Haemoliticus, there is a pronounced change in the pathomorphological picture with a predominance of spongiosis, infiltration and swelling of the dermis, while with the colonization of St. Saprophyticus, there is a predominance of acanthosis with a mild degree of spongiosis and infiltration, and during the colonization of St. Epidermidis, there is a weak severity of pathomorphological parameters.

Keywords: atopic dermatitis, skin microbiota, Starhylococcus spp., skin pathomorphology.

РЕЗЮМЕ

Цель работы – дать оценку патоморфологической картины кожи с учетом микробиоты кожи у больных атопическим дерматитом.

Материал методы исследования. Обследовано 157 пациенты с атопическим дерматитом, у всех больных проводили клинические, микробиологические, гистологические и статистические исследования.

Результаты исследования: клинико-микробиологические и гистологические исследования биоптатов кожи у больных атопическими дерматитом показали, что на фоне повышенной обсемененности условно-патогенной флоры staphylococcus spp. отмечается выраженные изменения патоморфологической картины, что характеризует степень тяжести инфильтративно-воспалительных процессов кожи.

Выводы: У больных с АД с колонизацией st.aureus и St. Haemoliticus отмечается выраженное изменение патоморфологической картины с преобладанием спонгиоза, инфильтрации и отечности дер-

мы, тогда как с колонизацией St. Saprophyticus отмечается преобладание акантоза с легкой степени выраженности спонгиоза и инфильтрации и при колонизации St. Epidermidis отмечается слабая выраженность патоморфологических показателей.

Ключевые слова: атопический дерматит, микробиота кожи, Staphylococcus spp., патоморфология кожи.

В последние годы исследователи уделяют особое внимание роли условно-патогенным микроорганизмам микробной и грибковой флоры кожи в патогенезе атопического дерматита (АтД) [1, 4, 5]. Установлено участия их в патогенезе заболевания путем индукции аллерген-специфических IgE, развития сенсибилизации и дополнительной активации дермальных лимфоцитов. При этом длительная колонизация и их персистенция в биосубстратах организма у больных атопическим дерматитом способствует развитию сенсибилизации организма [3, 6, 9]. Среди бактериальных агентов большое значение придается стафилококковой флоре, а в частности Staphylococcus aureus, который высевается в 80–90% случаев на коже больных атопическим дерматитом без признаков гнойного процесса [2, 4, 5].

Так, *Staphylococcus aureus* в высокой плотности колонизации выявлен у 93% больных АтД на пораженной коже, у 76% пациентов – на коже, свободной от высыпаний, а у 79% пациентов – на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. Согласно литературным данным, выраженную сенсибилизацию организма больных к антигенам Staph. aureus можно объяснить высокой вирулентностью клеточной стенки микроорганизмов, а также выработкой ряда токсинов, обуславливающих развитие в макроорганизме аллергических реакций гиперчувствительности замедленного и немедленного типа [5, 8].

Многие исследователи, не отрицая значения наследственного фактора, нейроиммунных и других системных нарушений, тем не менее придают большое значение взаимосвязи аллергических заболеваний с нарушениями микроэкологического баланса организма [1, 3, 5, 8, 9]. С этой точки зрения дерматозы представляют большой интерес, так как до настоящего времени достаточно не определена роль микроорганизмов, персистирующих на коже, как инфекционных и аллергических факторов, участвующих в формировании заболевания [4, 7].

Цель работы: дать оценку патоморфологической картины кожи с учетом микробиоты кожи у больных атопическим дерматитом.

Материал и методы исследования. Нами было обследованы 157 больных с разными клиническими формами атопического дерматита. Возраст больных составля от 1 до 59 лет, из них мужчины 85 (54,1%), женщины 72 (45,9%). В основном это были пациенты со среднетяжелым течением заболевание 65%, легкое течение отмечено в 12% случаев, тяжелой – в 23%.

У всех больных проводили клинические (определение индекса SCORAD), иммунологические, микробиологические, гистологические и статистические исследования.

Для проведения морфологических исследований биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине (pH-7,3), проводили изопропиловую проводку, уплотняли в ксилол-парафиновой каше, заливали в парафиновый блоки. На микротоме делали срезы толщиной 3–4 микрона, наносили их на предметные стекла с адгезивном покрытием, депарафинировали. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопические исследования проводились с помощью светового микроскопа «Eclipse E200» фирмы «Nikon» (Япония) при увеличении в x180 и x400 раз.

Микробиологическое исследования проводились 97 пациентам с клиническими признаками АтД и вероятной видимо измененный кожи путем соскоба с далнешем культуральном исследованием. Для культуральных исследований использовали 5% кровяной агар, среда Эндо, Клиглера, а также солевой агар с добавлением манита и была проведена инкубация в термостате при 36,8°С. Микробиологические исследования и биопсию кожи производили пациентам с АтД до применения топических и/или системных глюкокортикостероидов и антибактериальных наружных средств.

Статистическая обработка результатов проводили с помощью программы Statistika V.55A с использованием критерия Шапиро-Уилка (2006).

Результаты исследования. По клинической формы среди 157 больных у 54 (34,4%) диагностирована – эритематозно-сквамозная форма, 41 (26,1%)– эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, 15 (9,5%) – лихеноидную, 13 (8,2%) – экссудативную форму и 39 (24,8%) – отмечали пруригинозную форму. По индексу SCORAD у 20,5% – отмечали легкую степень, у 52,3% – среднюю степень и 27,3% – тяжелую степень тяжести.

Микробиологические исследования кожных покровов 157 пациентов с АтД показали, что у 124 были высеяны грамм + хемоорганотропные факультативно-анаэробные бактерии из семейства Micrococcaceae – Staphylococcus spp., что составило 78,9% случаев.

По видовой идентификации Staphylococcus spp., наибольшее количество высевался St. Aureus – 54,03% (у 67 из 127), St. saprophyticus – в 25,8% (32), st. haemoliticus – у 12 больных, что составило 9,7% случаев. Тогда как высеваемость факультативной флоры st. Epidermidis отмечали – в 10,5% случаев (у 13).

Таблица 1

Характер колонизации Staphylococcus spp. у обследованных больных (КОЕ/см²)

Группа	St. aureus	St. epidermidis	St. saprophyticus	St. Haemoliticus
Больные АД	96,3±0,8*	51,2±0,9*	46,1±1,4	48,2±0,4
Контрольная группа, *n*=72	3	6,6±0,4		

Примечание: * – показатель достоверности по отношению к показателям здоровых лиц (P<0,05).

Как видно из таблицы, у обследованных больных на коже очагов поражения отмечается повышенная колонизация стафилакокковой флоры, что статистически достоверно отличался от показателей контрольной здоровых лиц (P<0,05).

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у больных на коже очагов поражения во время обострения заболевания отмечается повышенная колонизация условно-патогенных микроорганизмов, что может явиться одним из провоцирующих факторов в развитии не только обострений, но и осложнений основного кожного процесса вторичной инфекцией.

Анализ корреляционной связи степени колонизации со степенью тяжести клинического течения заболеваний имел вариабельный характер.

Так результаты исследования показали, что при легкой степени тяжести обсемененность St. aureus имел статистическую корреляционную связь r=+0,5 у больных атопическим дерматитом (P<0,05), St. Saprophyticus – в группе больных с АД (r=+0,4, P<0,05), St. Haemoliticus – прямую корреляционную связь с АД – r=+0,4 (P<0,05).

Тогда как при средней степени тяжести дерматозов, в группе больных АтД прямую корреляционную связь имел St. aureus – r=+0,3, St. saprophyticus – r=+0,5 (P<0,05).

Так результаты исследования показали, что при легкой степени тяжести обсемененность St. aureus имел статистическую корреляционную связь r=+0,5 у больных атопическим дерматитом (P<0,05), St. Saprophyticus – r=+0,4. St. Haemoliticus – прямую корреляционную связь с АтД – r=+0,4 (P<0,05).

При тяжелой степени тяжести у больных АтД показал достоверную корреляцию с St. Aureus и St. saprophyticus – r=+0,4 (P<0,05), St. Haemoliticus – r=+0,5 и St. epidermidis – r=+0,3 (P<0,05) соответственно.

При морфологическом исследовании кожи, изменение в эпидермисе и в дерме оценивались по степени выраженности патологических процессов таких как акантоз, спонгиоз клеток шиповатого слоя, отек дермы, инфильтрация и состав инфильтрации (нейтрофилы, эозинофилы) (табл. 2).

Таблица 2

Выраженность патоморфологических изменение кожи у пациентов АтД с учетом высеянной микрофлоры. «+» менее выражен, «++» выражен, «+++» сильно выраженный процесс

Высеянная микрофлора	Акантоз	Спонгиоз	Инфильтрация	Эозинофилия	Отек дермы
St. Aureus	++	+++	+++	++	+++
St. Saprophyticus	++	++	+	-/+	+
St. Haemoliticus	++	+++	++	+	++
St. Epidermidis	++	+	+	-/+	+

В исследованиях у больных **высеянный** St. Aureus при АтД морфологическая картина разнообразно в связи с разными клиническими формами АтД (эритематозно-сквамозная, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, лихеноидная, экссудативная, пруригинозная). Общая картина, наблюдаемая в препаратах: гиперкератоз, серозная жидкость в роговом слое с содержанием нейтрофилов, иногда колонии бактерии, утолщение зернистого слоя, неравномерный акантоз с удлиненными эпидермальными отростками, более выраженный межклеточный отек клеток шиповатого слоя, вакуолизация клеток базального слоя. В сосочковом слое дермы наблюдался отек, расширение сосудов, вокруг них лимфогистиоцитарная инфильтрация с содержанием нейтрофилов, от единичных до очаговых скопление эозинофилов. В некоторых срезах в сосочковом слое дермы отмечался выраженный отек, выраженная воспалительная картина: инфильтрация состоял преимущественно из нейтрофилов и эозинофилов, придатки кожи были вовлечены в патологический процесс (*см. вклейку фото 1*).

Проведенные гистологические исследование у больных с АтД высеянный St. Haemoliticus обычно несколько схожи по гистологической картине с АтД высеянный St. Aureus, но менее выражены: в эпидермисе незначительный гиперкератоз, иногда очаговый паракератоз; в зернистом слое гипергранулез. В некоторых препаратах обнаружено вакуольная дистрофия клеток базаль-

ного слоя. В дерме менее выраженный отеком с набухшими коллагеновыми волокнами. Также отмечалось расширения капилляров, вокруг них определялся от умеренного до выраженной лимфогистиоцитарные инфильтраты с содержанием нейтрофилов и иногда единичных эозинофилов. Придатки кожи обычно не вовлечены в патологический процесс.

Проведенные гистологические исследование у больных с АтД высеянный St. Saprophyticus, St. Epidermidis показали, что в эпидермисе наблюдается незначительный орто- и гиперкератоз, очаговый паракератоз; неравномерный акантоз и межклеточный отек клеток шиповатого слоя эпидермиса. В дерме патология проявлялась умеренным отеком. В верхней и средней трети дермы отмечалось расширения дермальных капилляров, вокруг них определялся умеренные лимфогистиоцитарные инфильтраты с содержанием нейтрофилов и иногда единичных эозинофилов (*см. вклейку фото 2*). Придатки кожи обычно не вовлечены в патологический процесс.

ВЫВОДЫ

У больных с АтД с колонизацией *st.aureus* и *St. Haemoliticus* отмечается выраженное изменение патоморфологической картины с преобладанием спонгиоза, инфильтрации и отечности дермы, тогда как с колонизацией *St. Saprophyticus* отмечается преобладание акантоза с легкой степени выраженности спонгиоза и инфильтрации и при колонизации *St. Epidermidis* отмечается слабая выраженность патоморфологических показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев А.А. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии / А.А. Зайцев, Ю.В. Овчинников, Т.В. Кондратьева // Consilium Medicum. 2014. № 11. С. 36–41.
2. Покровского В.И., Поздеева О.К. Медицинская микробиология. – М.: Гоэтар Медицина, 1998. 806 с.
3. Сергеева Ю.В. Атопический дерматит. Руководство для врачей // Медицина для всех. 2002. 182 с.
4. Джорджиева О.В. и др. Изучение микробиоценоза кожи и кишечника у больных атопическим дерматитом // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 11. С. 32–35.
5. Рахматов А.Б., Мавлянова Ш.З. Атопический дерматит: диагностика и лечение. Методические рекомендации для врачей. 2008. 34 с.
6. Кунгуров Н.В. Кохан М.М., Мирина Ю.Г и др. Особенности иммуноморфологии кожи у больных с различными типами клинического течения атопического дерматита // Тезисы научных работ IX Всероссийского съезда дерматовенерологов. – Москва. 2005. Т. 1. С. 57.
7. Cvetkova G.M., Mordovceva V.V., Vavilov A.M., Mordovcev V.N. Patomorfologija boleznej kozhi [Pathomorphology of skin diseases]. Moskva: Medicina; 2003. 496 p. (Russian).
8. Mavlyanova, S.Z., & Khakimov, D.R. (2013). Microbiological identification of pathogens of the skin and a number of hollow organs in patients with different forms of acne and varying severity of the pathological process. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya, Vol. 11(6). P. 104–107.
9. Логвинов С.В., Герасимов А.В., Денисов А.А., Логвинов С.В., Климов В.В., Костюченко В.П. Морфологические маркеры ремоделирования кожи у пациентов с атопическим дерматитом // Современные проблемы науки и образования. 2015. №6.

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ РОЗАЦЕА

С.С. АГЗАМХОДЖАЕВА[1], Б.С. АЗИЗОВ[1], Т.Р. ХЕГАЙ[2], К.Г. ДЁ[2], Н. РАИМХОДЖАЕВА[2]

[1] Ташкентский государственный стоматологический институт;
[2]Институт иммунологии и геномики человека при академии наук Республики Узбекистан

SUMMARY

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ РОЗАЦЕА

S.S. Agzamkhodjaeva, B.S. Azizov, T.R. Xegay, K.G. Dyo, Kh. Raimkhodjaeva

The polymorphism of the genes of the hemostasis system was studied. The study identified genes that are presumably involved in the occurrence and development of rosacea, as well as affecting the severity of the disease. Unfavorable variants of the genes of the hemostasis system, in particular the platelet link: ITGB3: 1565 T>C rs5918, PAI-1: – 675 5G>4G rs1799889. The identified loci provide specificity of inflammatory mechanisms in rosacea, and identify potential pathways for therapeutic intervention.

Keywords: rosacea, SNP, blood coagulation genes.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ РОЗАЦЕА

С.С. Агзамходжаева, Б.С. Азизов, Т.Р. Хегай, К.Г. Дё, Н. Раимходжаева

Изучен полиморфизм генов системы гемостаза. В ходе исследования были выявлены гены, предположительно участвующие в возникновении и развитии розацеа, а также влияющие на тяжесть течения заболевания. Неблагоприятные варианты генов системы гемостаза, в частности тромбоцитарного звена: ITGB3: 1565 T>C rs5918, PAI-1: –675 5G>4G rs1799889. Выявленные локусы обеспечивают специфичность воспалительных механизмов при розацеа и определяют потенциальные пути терапевтического вмешательства.

Ключевые слова: розацеа, SNP, гены свертывающей системы крови.

Розацеа – это хроническое воспалительное заболевание кожи лица, проявляющееся эритемой, множественными телеангиэктазиями, папулами, пустулами, а также гиперплазией соединительной ткани и сальных желез, с экзогенными и эндогенными провоцирующими факторами. Затяжное течение болезни, склонность к рецидивам, изменение цвета лица, изъязвление кожи и образование рубцов при розацеа оказывает пагубное влияние на физическое, психическое и социальное здоровье населения. Проблемы этиопатогенеза и лечения больных розацеа приобретают все большее значение в современной дерматологии, несмотря на длительную историю изучения заболеваемости и патоморфогенеза данного дерматоза. За последние годы отмечается рост заболеваемости розацеа до 5% среди других дерматозов. Существуют многочисленные работы отечественных и зарубежных исследователей, посвященные данному заболеванию, но этиология и патогенез до сих пор до конца не изучены. Наследственность, иммунная дисрегуляция, инвазия микроорганизмов, хроническое воспаление, сосудистая гиперреактивность и другие факторы окружающей среды, как полагают многие авторы, играют важную роль в развитии заболевания.

Все большую роль в возникновении и развитии розацеа в последние годы отводят генетическому фактору. Согласно литературным данным уже были идентифицированы такие факторы риска розацеа как наследственность, тип кожи (Фитцпатрик IV) и специфические генетические варианты (ApaI G/T), что убедительно свидетельствует о генетическом факторе предрасположенности к данному патологическому состоянию. Различные исследования идентифицировали некоторые гены, указывающие на патогенетические термины, такие как: ген межклеточной адгезионной молекулы-1 (ICAM-1), связанный с барьерной функцией кожи, глутатион S-трансфераза тета 1 (GSTT1) и/или глутатион-S-трансфераза μ-1 (GSTM1) и нуклеотид-связывающий домен, богатый лейцином повтор и пириновый домен, содержащий ген рецептора 3 (NLRP3), связанный с иммунной системой и воспалением, человеческий лейкоцитарный антиген-DR альфа (HLA-DRA), бутирофилиноподобный 2 (BTNL2) и преобразователь сигнала активаторов транстранскрипционный (STAT) ген, также относящийся к иммунной системе. Исследования, основанные на семейном, близнецовом и региональном факторах (кельтское и североевропейское происхождение) также свидетельствуют о генети-

ческом компоненте розацеа. Более того, генетические исследования по розацеа публикуются каждый год с 2015 года и имеют тенденцию к увеличению с появлением новых технологий таких как секвенирование генома, анализ омик и другие инструменты биоинформатики, используемые для различных исследований, в том числе розацеа.

Учитывая вышесказанное очевидна необходимость в проведении исследований для дальнейшего поиска причинных генов, уделяя особое внимание исследованию их функциональности. Изучение генов свертывающей системы крови могут дать более полное представление о причинах возникновения и механизме развития заболевания, а также является актуальным изучение их роли в качестве потенциальных предикторов риска возникновения и степени тяжести розацеа.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе научно-диагностического центра Immunogen test при Институте иммунологии и геномики человека АН РУз. Исследуемую группу составили 27 пациентов с установленным диагнозом розацеа различной степени тяжести. В контрольную группу вошли 20 условно здоровых испытуемых не страдающих розацеа.

Генотипирование образцов проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени». Для приготовления банка ДНК из периферической крови человека использовали венозную кровь из локтевой вены, объемом 3–5 мл, для забора крови использовались вакьютайнеры с антикоагулянтом/консервантом – 15% трикалиевым EDTA (Ethylenediaminetetraacetik Acid). Кровь для дальнейшей обработки могла сохраняться до 24 часов при температуре +4 С. Для получения геномной ДНК использовали двухэтапный метод лизиса клеток крови: 1) получение лизатного концентрата лейкоцитарных клеток; 2) дальнейшая очистка лизатов лейкоцитарной массы проводилась методом спиртово-солевой обработки [Ausubel F.M., Brent R., Kingston R.E., Moore D.D., Seidman J.G., Smith J.A. & Struhl, K. Current Protocols in Molecular Biology-Wiley, New York, 2001.] в модернизированной форме. В настоящем исследовании мы доводили концентрацию ДНК до 100 ng/µl. Измерение концентрации ДНК проводилось на спектрофотометре NanoDrop™ Lite (Thermo Fisher Scientific, USA). Анализ последовательности ДНК в режиме реального времени, основанный на технологии Q-PCR HRM и PCR-детекции электрофорезом на микрочипе. Для типирования полиморфных вариантов изучаемых генов-кандидатов (табл. 1) были использованы методы HRM-qPCR (Stratagene M*3005P, Agilent Technologies, Германия; DT-Prime, Россия) и метод микрочиповой PCR-детекции (MCE 202 MultiNA, Zhimadzu, Япония).

Таблица 1

Описание исследуемых генов

Ген	SNP
Плазменное звено гемостаза	
F2 – протромбин (фактор II свертывания крови)	20210 G>A
F5 – проакцелерин (фактор V свертывания крови) Формирует протромбиназный комплекс, который превращает протромбин в тромбин	1691 G>A
F7 – проконвертин (фактор VII свертывания крови) Взаимодействует с фактором III, активирует факторы IX и X – образование кровяного сгустка	10976 G>A
F13A1 – фибриназа (фактор XIII свертывания крови) Участвует в образовании нерастворимого фибрина. Стабилизирует фибриновый сгусток	103 G>T
FGB – фибриноген (фактор I свертывания крови) Образует нерастворимый белок фибрин на заключительном этапе свертывания крови	–455 G>A
Тромбоцитарное звено гемостаза	
ITGA2-α2 – интегрин (рецептор тромбоцитов к коллагену) Обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с поврежденной стенкой сосудов	807 C>T
ITGB3-β3 – интегрин (рецептор тромбоцитов к фибриногену) Участвует в агрегации и адгезии тромбоцитов к субэндотелиальным структурам	1565 T>C
Фибринолитическое звено гемостаза	
PAI-1 – серпин (антагонист тканевого активатора плазминогена) Ограничивает фибринолитическую активность в месте расположения гемостатической пробки	–675 5G>4G

Статистическая обработка проводилась в программе JAMOVI version 1.1.9. Для представления качественных данных использовали как абсолютные, так и относительные показатели (*n*, %). Для представления количественных данных приводили данные описательной статистики: среднее значение(mean), стандартное отклонение (standard deviation), медиана (median), 25-й и 75-й перцентиль. Так как выборка характеризовалась преимущественно неправильным распределе-

нием, был использован тест Шапиро-Уилка для определения нормальности распределения каждого количественного признака, для сравнения групп были использованы непараметрические тесты – критерий Манна-Уитни. Для оценки различий относительных величин использовали анализ таблиц сопряженности X2. Выбранный критический уровень значимости – 5% (0,05).

Результаты и обсуждение. Возраст пациентов группы сравнения был в пределах от 15 до 64 лет и в среднем составлял 39,1±13,6 лет. Возраст пациентов контрольной группы – от 18 до 40 лет, средний возраст составил 35,2±9,1. В группе сравнения женщины составляли 52% обследованных, мужчины 48%. В контрольной группе женщины составили 45%, мужчины – 55%. Частота встречаемости хронического холецистита среди пациентов исследуемой группы была достоверно выше ($p<0,05$), чем в группе сравнения. Клинические данные пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Клиническая характеристика обследованных исследуемой и контрольной группы

Параметр	Группа сравнения	Группа сравнения
Количество обследованных	27	20
Пол: женщины мужчины	 14 (52,0%) 13 (48,0%)	 9 (45%) 11 (55%)
Возраст, год	39,1 (±13,6)	35,2 (±9,1)
Подтип розацеа: ЭТП ППП	 12 (44,4%) 15 (55,6%)	 – –
наличие Demodex fol.	14 (52,0%)	–
Status localis: эритема телеангиэктазии папулы пустулы	 25 (92,6%) 23 (85,2%) 13 (48,0%) 13 (48,0%)	 – – – –
Локализация: щеки лоб подбородок крылья носа	 19 (70,4%) 9 (33,3%) 4 (14,8%) 9 (33,3%)	 – – – –
Патология ЖКТ: гастродуоденит холецистит жировой гепатоз H.pilory диффузное уплотнение печени хронический панкреатит гастрит	 5 (18,5%) 6 (22,2%) 1 (3,7%) 1 (3,7%) 1 (3,7%) 1 (3,7%) 3 (11,1%)	 2 (10%) – – – – – 2 (10%)
Астено-невротическое состояние	4 (14,8%)	2 (10%)
Сахарный диабет	2 (7,4%)	1 (5%)
Микоз	2 (7,4%)	–

Полиморфизмы генов системы гемостаза.

Структурно в системе гемостаза выделяют: плазменное звено (факторы свертывания и образование фибрина – гены F2, F5, F7, F13, FGB) и сосудисто-тромбоцитарное звено (адгезия тромбоцитов к сосудистой стенке, сокращение сосудов, агрегация тромбоцитов, формирование тромба – гены ITGA2, ITGB3, PAI-1). При изучении полиморфизмов 8 генов свертывающей системы крови, а именно F2:20210 G>A, F5:1691 G>A, F7:10976 G>A, F13A1:103 G>T, FGB: –455 G>A, ITGA2: 807 C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: –675 5G>4G, у пациентов с розацеа получены данные, представленные в таблице 3. При исследовании плазменного звена гемостаза у исследуемых пациентов преимущественно выявлена благоприятная аллель G/G. Гетерозиготные и гомозиготные неблагоприятные варианты генов встречались у незначительной части обследованных.

В то же время в сосудисто-тромбоцитарном звене обнаружены неблагоприятные варианты генов как в гомозиготоном так и в гетерозиготном состоянии у значительной части испытуемых. Значимая часть неблагоприятных вариантов встречается в генах ITGB3: 1565 T>C и PAI-1: –675 5G>4G в сравнении с контрольной группой.

Таблица 3

Частота встречаемости полиморфных аллелей генов системы гемостаза

Полиморфизм гена	Частота распределения генотипов					p
	Генотип	группа сравнения		группа контроля		
		n	%	*n*	%	
F2:20210 G>A rs1799963	G/G	27	100	20	100	1,0
	G/A	0	0,0	0	0	–
	A/A	0	0,0	0	0	–
F5:1691 G>A rs6025	G/G	26	96,3	20	100	0,9
	G/A	1	3,7	0	0	0,9
	A/A	0	0,0	0	0	–
F7:10976 G>A rs6046	G/G	18	66,7	7	35	0,03
	G/A	9	33,3	12	60	0,07
	A/A	0	0,0	1	5	0,24
F13A1:103 G>T rs5985	G/G	21	77,8	13	65	0,3
	G/T	5	18,5	7	35	0,2
	T/T	1	3,7	0	0	0,24
FGB: –455 G>A rs1800790	G/G	18	66,7	15	75	0,6
	G/A	8	29,6	5	25	0,7
	A/A	1	3,7	0	0	0,24
ITGA2: 807 C>T rs1126643	C/C	13	48,2	17	85	0,25
	C/T	10	37,0	2	10	0,6
	T/T	4	14,8	1	5	0,07
ITGB3: 1565 T>C rs5918	T/T	22	81,5	20	100	0,04
	T/C	5	18,5	0	0	0,04
	C/C	0	0,0	0	0	–
PAI-1: –675 5G>4G rs1799889	5G/5G	8	29,6	13	65	0,02
	5G/4G	11	40,8	6	30	0,4
	4G/4G	8	29,6	1	5	0,03

ITGA2-α2: 807 C>T rs1126643 – интегрин, рецептор тромбоцитов к коллагену, обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с поврежденной стенкой сосудов. Интегрин, ген альфа 2 (ITGA2: 807 C>T), кодирует GP Ia/IIa (гликопротеин Ia/IIa тромбоцитов) – среди основных интегриновых рецепторов, также известный как интегрин α2β1, расположен на хромосоме 5q23-31. SNP гена ITAG2 изменяет экспрессию GP Ia/IIa C807T. GP Ia/IIa отвечает за адгезию тромбоцитов к коллагену I типа. Следовательно, дефицит GP Ia/IIa, приобретенный или врожденный, приводит к нарушению процесса адгезии тромбоцитов. Данные, полученные при сравнении с контрольной группой, оказались не значимы, но прослеживается тенденция (p=0,07) наличия различий в сравнении с контрольной группой.

ITGB3-β: 31565 rs5918 – интегрин, рецептор тромбоцитов к фибриногену. Участвует в агрегации и адгезии тромбоцитов к субэндотелиальным структурам. Интегрин-β3 ITGB3: 1565 T>C, распространенный полиморфизм в ITGB3, известный как человеческий тромбоцитарный антиген 1 (HPA-1b, PlA2 или rs5918), возникает из-за замены одного нуклеотида в положении 1565 в экзоне 2 ITGB3, что приводит к замене лейцина (PlA1) на пролин (PlA2) в остатке 33. SNP был тщательно изучен как наследственный фактор риска острого коронарного синдрома, а также изучалось его влияние на функцию тромбоцитов. Полиморфизм потенциально может влиять на активность комплекса GPIIb/IIIa и также может быть ассоциирован с тромбозом. Согласно вышеупомянутым исследованиям, GPIIb/IIIa считается рецептором контакта тромбоцитов с тромбоцитами, играющим важную роль в их агрегации, а его SNP связаны с гиперреактивностью тромбоцитов. Как известно, увеличение агрегационных свойств тромбоцитов тесно связано с состоянием сосудистой стенки. Участие тромбоцитов в системе гемостаза при розацеа определяется их ангиотрофической функцией (способность поддерживать нормальную структуру и функцию микрососудов, их устойчивость к повреждающим воздействиям, а также способность поддерживать спазм поврежденных сосудов путем секреции вазоактивных веществ, например серотонина, норадреналина и других). При сравнении исследуемой группы с

контрольной в гене ITGB3: 1565 T>C выявлены значимые различия в генотипе T/C ($p < 0,05$).

Ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1: –675 5G>4G), также известный как ингибитор белковой серпинпептидазы, ветвь E, член 1 (SERPINE1), принадлежит к суперсемейству ингибиторов сериновых протеаз. Он играет важную роль в регуляции фибринолитической системы, быстро ингибирует активатор плазминогена тканевого типа (tPA) и активатора плазминогена урокиназного типа (uPA), который не может расщеплять плазминоген с образованием плазмина. Ген, кодирующий PAI-1 имеет несколько полиморфных локусов, среди которых наиболее часто изучается инсерционно-делеционный полиморфизм 4G/5G, содержащий либо 4, либо 5 (4G/5G) гуаниновых оснований на 675 PAI-1 промоторе. Различные варианты гена PAI-1 изменяют уровень PAI-1, что приводит к снижению фибринолитической активности плазмы. На сегодняшний день в различных публикациях изучены ассоциации между PAI-1 4G/5G полиморфизмом и риском атопического дерматита, метаболического синдрома и др. Согласно полученным данным у исследуемых пациентов в 70% случаев наблюдаются варианты гена PAI-1: –675 5G>4G. Выявлены значимые различия в гомозиготном варианте 4G/4G в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$), что позволяет предположить о снижении у этих пациентов фибринолитической активности плазмы.

Заключение: Таким образом, розацеа – это полиэтиологический (мультифакторный) самостоятельный дерматоз с участием в его патогенезе многих патологических реакций. Основная причина, обусловливающая возникновение розацеа, генетическая предрасположенность, которая приводит к лимфатической васкулопатии. Реализации наследственности способствуют различные экзогенные и эндогенные триггеры. В ходе исследования выявлены гены, предположительно участвующие в возникновении и механизме развития розацеа, а также влияющее на тяжесть течения заболевания. Неблагоприятными вариантами генов системы гемостаза, в частности тромбоцитарного звена являются ITGB3: 1565 T>C rs5918, PAI-1: –675 5G>4G rs1799889. В целом, результаты исследований указывают на то, что нарушение функции тромбоцитов может играть определенную роль в развитии розацеа. Однако, точные механизмы и связи между этими факторами и развитием заболевания требуют дополнительных исследований для более точного определения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Daniela Rodrigues-Braz, Min Zhao, Nilufer Yesilirmak, Selim Aractingi, Francine Behar-Cohen, Jean Louis Bourges.
2. Gomaa A.H.A., Yaar M., Eyada M.M.K., Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. J of Cutan Pathol. 2007. Vol. 34(10). P. 748–753. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006. 00695.
3. Joerg Buddenkotte, Martin Steinhoff 1 «Recent advances in understanding and managing rosacea [version 1; peer review: 3 approved]», F1000 Research 2018, 7(F1000 Faculty Rev): 1885 Last updated: 03 DEC 2018.
4. Intrafamilial Transmission of Rosacea Spanning Six Generations: A Retrospective Observational Study
5. Kristen Delans, Katherine Kelly & Steven R. Feldman Expert Review of Clinical Immunology.
6. McMahon F., Banville N., Bergin D.A., Smedman C., Paulie S., Reeves E., et al. Activation of neutrophils via IP3 pathway following exposure to Demodex-associated bacterial proteins. Inflammation. 2016. Vol. 39(1). P. 425–433. doi: 10.1007/s10753-015-0264-4
7. Rainer B.M., Kang S., Chien A.L. Rosacea: epidemiology, pathogenesis, and treatment. Dermatoendocrinol. 2017. Vol. 4. P. 9(1). e1361574.
8. Sener S., Akbas A., Kilinc F., Baran P., Aktas A. Thiol/disulfide homeostasis as a market of oxidative stress in rosacea: a controlled spectrophotometric study. Cutans Ocul Toxicol. 2019. Vol. 38(1). P. 55–58. doi: 10.1080/15569527.2018.1517124
9. Smith J.R., Lanier V.B., Braziel R.M., Falkenhagen K.M., White C., Rosenbaum J.T. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea. Br J Ophthalmol. 2007. Vol. 91(2). P. 226–229. doi: 10.1136/bjo.2006.101121
10. Tan J., Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2013;69(6 Suppl 1):27–35. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.043
11. Wenqin Xiaoa, Ji Lia, Xin Huange, Quan Zhuf, Tangxiele Liua, Hongfu Xiea, Zhili Denga and Yan Tanga. «Mediation roles of neutrophils and high-density lipoprotein (HDL) on the relationship between HLA-DQB1 and rosacea» Annals of medicine. 2022. Vol. 54(1). P. 1530–1537.
12. Zhili Deng, Fangfen Liu1, Mengting Chen, Chuchu Huang, Wenqin Xiao, Sini Gao, Dan Jian, Yuyan Ouyang, San Xu, Jinmao Li, Qian Shi, Hongfu Xie, Guohong Zhang, and Ji Li, «Keratinocyte-Immune Cell Crosstalk in a STAT1-Mediated Pathway: Novel Insights into Rosacea Pathogenesis», ORIGINAL RESEARCH article Front. Immunol., 05 July 2021. Sec. Inflammation Volume 12–2021 | https://doi.org/10.3389/fimmu. 2021.674871
13. Аюпова К.Р., Юсупова Л.А. Современное состояние проблемы розацеа // Лечащий Врач. 2022. № 5–6(25). С. 30–33. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.005
14. Демина О.М., Потекаев Н.Н. Современные этиопатогенетические механизмы развития розацеа и новые методы терапии. Клиническая дерматология и венерология. 2017. № 16(3). С. 13–23.

СКЛЕРОДЕРМИЯ. ДЕРМАТОЛОГИК ИНДЕКСЛАР

Ф.Ш. ХАМИДОВ, Л.М. АЛИЕВ, М.З. ХАМИДОВА, Н. НАСРИДДИНОВА

Андижон давлат тиббиёт институти

РЕЗЮМЕ

КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА: ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ

Ф.Ш. Хамидов, Л.М. Алиев, М.З. Хамидова, Н. Насриддинова

В статье приведены сведения о дерматологических индексах, применяемых в диагностике склеродермии.

Ключевые слова: склеродермия, диагностика, индекс.

SUMMARY

SCLERODERMA: DERMATOLOGICAL INDECES

F.Sh. Khamidov, L.M. Aliev, M.Z. Khamidova, N. Nasriddinova

The article provides information about dermatological indices used in the diagnosis of scleroderma.

Keywords: scleroderma, diagnostics, index.

ХУЛОСА

ҚИЗИЛ ВОЛЧАНКА: ДЕРМАТОЛОГИК ИНДЕКСЛАР

Ф.Ш. Хамидов, Л.М. Алиев, М.З. Хамидова, Н. Насриддинова

Мақолада склеродермия диагностикасида қўлланиладиган дерматологик индекслар тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Калит сўзлар: қизил волчанка, диагностика, индекс.

Тизимли склеродермия – фиброзни ва облитерация қилувчи микроангиопатия устунлиги билан бириктирувчи тўқиманинг диффуз касаллиги бўлиб, у терининг индуратив ўзгаришлари, мушак-скелет тизимининг, ички аъзолар (ўпка, юрак, ошқозон-ичак трактини, буйраклар)нинг жароҳатланиши, генерализациялашган вазоспастик Рейнони синдроми билан характерланади [1–3, 5].

Тизимли склеродермия диагностикасида бир қатор дерматологик индекслар қўлланилмоқда [1–10].

1. Тизимли склеродермиянинг диагностик критериялари (мезонлари).

Америка ревматология коллегияси (American College of Rheumatology) томонидан тизимли склеродермиянинг диагностик мезонлари ишлаб чиқилган ва уларнинг сезувчанлиги 97%ни ташкил қилса, спецификлиги – 98%дир [10].

Асосий (катта) мезони – тана терисини проксимал (кафт фаланг (метакарпофалангеал) ёки оёқ панжа кафт фалангалари (метатарсофалангеал) бўғимларга нисбатан) диффуз склеродермик жароҳати (терининг тортилиши, қалинлашиши ва қаттиқлашиши) [1, 2].

Кичик мезонлари:

- Склеродактилия;
- бармоқларнинг дистал фалангаларида чандиқчалар ёки кафт бармоқларининг болишчаларида тўқималар йўқолиши;
- ўпкаларнинг икки томонлама базал фибрози.

Тизимли склеродермиянинг диагнозини қўйиш учун асосий ва иккита кичик мезонлар мавжудлиги талаб этилади [1, 2].

2. Тизимли склеродермиянинг диагностик белгилари [1, 2].

1. Асосийлари:

- Терининг склеродермик жароҳати;
- Рейно синдроми, дигитал ярачалар/чандиқчалар;
- Бўғим-мушак синдроми (контрактуралар билан);
- Остеолиз;
- Кальциноз;
- Базал пневмофиброз;
- Кардиосклероз ритм ва ўтказувчанликнинг бузилишлари билан;
- Ошқозон-ичак трактининг склеродермик жароҳатланиши;
- Ўткир склеродермик нефропатия;
- Специфик антинуклеар антитаналар мавжудлиги (аНТН-Scl-70-антитаналар ва АЦА);
- * Капилляроскопик белгилари (кенг майдонли капилляроскопия маълумотлари бўйича).

2. Қўшимчалари:

– Терининг гиперпигментацияси;
– Телеангиэктазиялар;
– Трофик бузилишлар;
– Полиартралгиялар;
– Полимиалгиялар;
– Полисерозит (кўпинча адгезив);
– Сурункали невропатия;

– Полиневрит;
– Тригеминит;
– Тана вазнининг йўқотилиши (10 кг дан ортиқ);
– ЭЧТ ортиши (20 мм/с дан ортиқ);
– Гипергаммаглобулинемия (23% дан ортиқ);
– ДНК ёки АНФ ларга антитаналар мавжудлиги;
– Ревматоид омил мавжудлиги.

3. Тизимли склеродермияни миқдорий баҳолаш

1. RODNAN бўйича прогрессив тизимли склеродермияни балли баҳолаш

Склеродермия билан оғриган беморларда терининг зичлашишини клиник баҳолаш 1981 йили G.P. Rodnan (Питтсбург тиббиёт мактаби, АҚШ) томонидан таклиф қилинган [8]. Таклиф қилинган тизимли склеродермия билан оғриган пациентлар терисининг қалинлашишини балли баҳолаш усули терапевтик аралашувлар самарадорлигини назорат қилиш учун фойдаланиш мумкин.

26 та танани соҳалари кўрувдан ўтказилади, уларнинг ҳолати нолдан тўрт баллгача бўлган шкалада баҳоланади. Назоратдаги анатомик соҳалар 1-жадвалда келтирилган.

Тери жароҳатининг максимал балли – 104. Юқори балл касаллик оғир кечаётганлигини кўрсатади. Бу усул маълум бир чегараланишга эга. Баҳолашнинг тартиби жуда узоқ ва меҳнат талаб қилади, баъзи бир анатомик соҳалар ортиқча келтирилган. Буларнинг барчаси бу усул бир неча модификация қилинишига сабаб бўлган.

1-жадвал

RODNAN бўйича прогрессив тизимли склеродермия балли

Назоратдаги анатомик соҳалар			
1.	Ўнг қўлнинг бармоқлари	2.	Чап қўлни бармоқлари
3.	Ўнг кафт	4.	Чап кафт
5.	Ўнг билак	6.	Чап билак
7.	Ўнг елка	8.	Чап елка
9.	Ўнг елка камари	10.	Чап елка камари
11.	Кўкракнинг ўнг бўлаги	12.	Кўкракнинг чап бўлаги
13.	Ўнг сон	14.	Чап сон
15.	Ўнг болдир	16.	Чап болдир
17.	Ўнг товон	18.	Чап товон
19.	Ўнг товон бармоқлари	20.	Чап товон бармоқлари
21.	Кўкрак қафасининг олдинги юзаси	22.	Кўкрак қафасининг орқа юзаси
23.	Юз		
24.	Бўйин		
25.	Қорин		
26.	Бел соҳаси		
Балларда баҳолаш			
Нолдан тўртгача бўлган шкала бўйича зичлашиш-қалинлашиш каби тери жароҳатлари клиник белгилари баҳоланади (0 балл – зичлашиш мавжуд эмас, тери ўзгармаган)			
1 балл – кучсиз, аммо зичлашиш аниқланади			
2 балл – зичлашиш кучсиздан то ўртача даражадаги намоён бўлган			
3 балл – яққол зичлашиш			
4 балл – кучли намоён бўлган зичлашиш			

2. Ramsden ва Silman модификацияси Rodnan бўйича прогрессив тизимли склеродермияни балли баҳолаш

1986 йили Rodnan усули Ramsden et al. томонидан модификация қилинган [7]. Модификация қилинган варианта 26 та анатомик соҳаларни ўрнига 17 та анатомик соҳалар нолдан уч балли шкаладан (нолдан то тўрт балли шкалани ўрнига) баҳолашда фойдаланилади (жадвал 2).

2-жадвал

Rodnan бўйича Ramsden et al. модификацияда прогрессив тизимли склеродермияни балли баҳолаш

Назоратдаги анатомик соҳалар		Баллар	Тавсифи
1. Чап кафт бармоқлари	2. Ўнг кафт бармоқлари	0	Меъёр
3. Чап кафт орқа юзаси	4. Ўнг кафт орқа юзаси	1	Терини енгил зичлашиши
5. Чап билак	6. Ўнг билак	2	Терини ўртача зичлашиши, терини бурмага олишнинг иложи йўқ
7. Чап елка	8. Ўнг елка		
9. Чап сон	10. Ўнг сон		
11. Чап болдир	12. Ўнг болдир	3	Терини кучли зичлашиши, ҳаракатчанликни йўқотилиши
13. Чап товоннинг орқа юзаси	14. Ўнг товонни орқа юзаси		
15. Юз			
16. Қорин			
17. Кўкрак қафасининг олдинги юзаси			

Индекснинг интепретацияси

Барча анатомик соҳаларига берилган баллар йиғилади;

Балларнинг минимал сони – 0;

Балларнинг максимал сони – 51;

Бу ҳолатдаги баҳолаш тартиби кам вақтни олади, аммо натижа Rodnan бўйича оригинал балли баҳолаш билан яқин корреляция қилинади.

Rodnan бўйича усулни яна ҳам осон, оддий модификацияси 1995 йили Silman et al. таклиф қилишган [9]. Бу модификацияда фақатгина бешта анатомик соҳалар баҳоланади ва нолдан тўрт баллгача бўлган шкаланинг ўрнига нолдан икки баллгача бўлган шкаладан фойдаланилади (3-жадвал).

3-жадвал

Rodnan бўйича Silman et al. модификацияда прогрессив тизимли склеродермияни балли баҳолаш

Назоратдаги анатомик соҳалар		**Баллар**	**Тавсифи**
1.	Билаклар (ўнг ва чап)	0	Меъёрда
2.	Болдирлар (ўнг ва чап)	1	Терининг зичлашиши
3.	Кўкрак қафасининг олдинги юзаси	2	Терини бурмаларга олишнинг иложи йўқ, у ҳаракатсиз
4.	Елка (ўнг ва чап)		
5.	Кафтлар бармоқлари		

Бу модификация ўта аниқ баҳолаш талаб этилмайдиган клиник ҳолатларда қўлланилади. Анатомик соҳаларни танлашда жароҳатларнинг симметриклиги тенденцияси ҳисобга олинади. Бу ҳолатда оғирлик даражасини аниқлашда иккита усулдан фойдаланилади:

1. Энг кучли жароҳатланган анатомик соҳани баҳолаш.

2. Иккита анатомик соҳани баҳолаб ўртача баллни ҳисоблаш.

Индексни интерпретацияси

барча анатомик соҳаларга берилган баллар жамланади;

балларнинг минимал сони – 0;

балларнинг максимал сони – 10;

балларнинг йиғиндиси қанча катта бўлса, шунча теридаги жароҳат интенсив ва тарқалган бўлади.

3. Furst et al. бўйича склеродермияни балли баҳолаш

1984 йили Лос-Анджелесдаги Калифорния университети тадқиқотчилари Furst et al. лар склеродермияни миқдорий баҳолаш усулини таклиф қилишди, унинг асосий параметри бўлиб ўнта анатомик соҳаларда терини уни остидаги тўқималар билан максимал «бирлашиб кетиши» (ёпишиб) ҳисобга олинади [4]. Инглиз тилидаги вариантда бу усул «UCLA score» деб аталади, биринчи тўртта бош ҳарфлари университет номининг қисқартирилган ҳолатидир – «University of California, Los-Angeles». Тери остидаги тўқималар билан «бирлашиб кетиши» (ёпишиб), меъёрдаги терини йиғиб бурмаларга олишнинг имкони йўқлигини билдиради, у бошқа анатомик соҳаларда жароҳатланмаган терини чимчилашда ҳосил бўлади. Қуйидаги ўнта соҳалар текширилади: юз, бел, кўкрак қафаси, қорин, елкалар (ўнг ва чап), билаклар (ўнг ва чап), кафтлар (ўнг ва чап), сонлар (ўнг ва чап), болдирлар (ўнг ва чап), товонлар (ўнг ва чап). Шу соҳалар ичида энг кучли жароҳатланган участкалар танлаб олинади. Қўл ва оёқларни баҳолашда кайси томон кучлироқ бўлса, шу томон танланади. Жароҳат ўчоғи нолда уч баллгача шкалада баҳоланади:

0 балл – тери остидаги тўқималар билан ёпишмаган;

1 балл – тери остидаги тўқималар билан бироз ёпишган;

2 балл – тери остидаги тўқималар билан ўртача ёпишган;

3 балл – тери остидаги тўқималар билан кучли ёпишган.

4. Kahalen et al. бўйича склеродермияни балли баҳолаш

1986 йили Жанубий Каролина Университетилик тадқиқотчилари (Чарльстон, АҚШ) Kahalen et al. лар ўзларининг склеродермия билан оғриган беморларда балли баҳолаш тизими модификациясини таклиф қилишди [6]. Бу тизимда 22 та анатомик соҳалар баҳоланади. Уларнинг ҳар бирида энг кўп аномал тери участкаси баҳоланади. Жароҳат ўчоғларини 0 дан 3 баллгача бўлган шкалада баҳолаш ўтказилади (4-жадвал).

4-жадвал

Kahalen et al. бўйича склеродермияни балли баҳолаш

Назоратдаги анатомик соҳалар	Баллар	Тавсифи
1. Чап елка	0	Тери меъёрдаги қалинликда ва текстурада
2. Чап билак		
3. Чап кафт (билакдан кафт фаланг бўғимигача)		
4. Чап товон		
5. Чап болдир	1	Тери зичлашган
6. Чап сон		
7. Ўнг елка		
8. Ўнг билак		
9. Ўнг кафт (билакдан кафт фаланг бўғимигача)	2	Тери зичлашган ва бурмаларга олинмайди
10. Ўнг товон		
11. Ўнг болдир		
12. Ўнг сон		
13. Бўйиннинг олдинги юзаси (ўмров суягигача)	3	Тери ҳаракатсиз, остидаги тўқималар билан ёпишган (бирлашган)
14. Кўкрак қафаси ва сут безининг олдинги юзаси		
15. Қориннинг олдинги ва латерал соҳалари		
16. Бел		
17. Юз ва бошнинг сочли қисми териси	Бу участкалардаги тери меъёрда бошқа анатомик соҳаларга қараганда қалин бўлиши мумкин. Шунинг учун баҳолашда 0, 2 ва 3 баллари қўлланилади, 1 балл баҳоси бўлмайди.	
18. Проксимал фалангаларнинг чап соҳаси (кафт-фалангалардан то проксимал фалангалараро бўғимларда)		
19. Проксимал фалангаларнинг ўнг соҳаси (кафт-фалангалардан то проксимал фалангалараро бўғимларда)		
20. Чап ўрта фалангалар соҳаси (фалангалараро бўғимлардан то тирноқ пластинкаларигача)		
21. Ўнг ўрта фалангалар соҳаси (фалангалараро бўғимлардан то тирноқ пластинкаларигача)		
22. Думба соҳаси		

Индекснинг интерпретацияси

барча 22 та анатомик соҳалардаги жароҳатланган терини баҳолари жамланади;

балларнинг минимал сони – 0;

балларнинг мумкин бўлган максимал сони – 66;

балларнинг катта максимал жамламаси терининг энг каттароқ жароҳатланганини кўрсатади;

усул чекловлари: тажрибасиз тадқиқотчи терининг қалинлиги ва текстурасини меъёрда турли вариацияларда бўлиши мумкинлигини билиши лозим.

Дерматологик индексларнинг аҳамияти замонавий тиббиётнинг ривожланиши билан ўз аҳамиятини йўқотмай, аксинча янада ортмоқда. Склеродермияда дерматологик индексларнинг қўлланиши беморларга диагноз қўйишда бир қатор муаммоларни ҳал этиб, склеродермия билан оғриган беморларга даволашни ўз вақтида буюрилишини ва касаллик асоратларини камайтириш имконини беради.

АДАБИЁТЛАР

1. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. – М.: Издательство Панфилова: «Бином». Лаборатория знаний. 2014. 352 с.
2. Гусева Н.Г. Проблемы диагностики и лечения системной склеродермии // Русский медицинский журнал. 1998. Т. 6. № 8. С. 486–492.

3. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002. № 4. С. 5–15.
4. Furst D.E., Clements P.J., et al. Clinical and serological comparison for sex, age and disease duration. Ann Rheum Dis. 1984. Vol. 43. P. 794–801.
5. Hinchcliff M., Varga J. Systemic sclerosis/ scleroderma: a treatable multisystem disease. Am Fam Physician 2008. Vol. 78(8). P. 961–968.
6. Kahaleh M.B., Sultany G.L., et al. A modified scleroderma skin scoring method. Clin Experimental Rheumatology 1986. Vol. 4. P. 367–369.
7. Ramsden M.F., Goldsmith C.H., et al. Clinical assessment of scleroderma: Observer variation in five methods (abstract B24). Arthritis and Rheumatism. 1986. Vol. 29. P. 61.
8. Rodnan G.P. Progressive systemic sclerosis and penicillin. J Rheumatol 1981. Vol. 7. P. 116–120.
9. Silman A., Harrison M., Brennen P. Is it possible to reduce observer variability in skin score assessment of scleroderma. J Rheumatol. 1995. Vol. 22. P. 1277–1280.
10. Subcommitee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980. Vol. 23(5). P. 581–590.

УДК 616.5-003.873

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА НА УРОВНЕ КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИХ ДИСПАНСЕРОВ

Г.Б. ПЯГАЙ[1], Б.Т. ТАДЖИБАЕВ[2], К.К. ЮЛДАШЕВ[3], Л.Ф. Золотаревская[2], Ш.Х. Ахатова[3]

Ташкентский государственный стоматологический институт[1];
Межрайонный КВД-8 г. Ташкента[2];
Межрайонный КВД-2 г. Ташкента[3]

ХУЛОСА

ТЕРИ-ТАНОСИЛ ДИСПАНСЕРЛАР ДАРАЖАСИДА АКТИНИК КЕРАТОЗ ДИАГНОСТИКАСИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ

Г.Б. Пягай, Б.Т. Таджибоев, К.К. Йулдошев, Л.Ф. Золотаревская, Ш.Х. Ахатова

Хулоса. Рак олди тери касаллиги бўлган актиник кератоз муаммоси қуёшда кўп вақт ўтказадиган одамлар сонининг кўпайиши, иқлим шароитининг ўзгариши ва озон қатламининг пасайиши билан боғлиқ. Касаллик инсон саломатлиги учун жиддий оқибатларга олиб келиши мумкин, шунинг учун уни ерта ташхислаш ва даволаш тиббиёт соҳасида муҳим вазифадир. Мақолада дерматологларга бошқа сабабларга кўра мурожаат қилган шахслар орасида дастлабки босқичларнинг актиник кератозини эрта фаол аниқлаш, уларнинг клиник хусусиятлари ва АКга хос бўлган энг кенг тарқалган дерматоскопик белгилар тўғрисидаги маълумотлар келтирилган, бу кўп ҳолларда тўғри ташхис қўйиш имконини беради.

Калит сўзлар: актиник кератоз, диагностикани оптималлаштириш, ТТД шифокорлари.

SUMMARY

OPTIMIZATION THE DIAGNOSIS OF ACTINIC KERATOSIS AT THE LEVEL OF DERMATOVENEREOLOGICAL DISPENSARIES

G.B. Pyagay, B.T. Tadjibaev, K.K. Yuldashev, L.F. Zolotorevskaya, Sh.X. Axadova

Abstract. The problem of actinic keratosis (AK), which is considered as precancerous skin condition, is caused by an increase in the population of people who are exposed to a lot of sunlight, changing climatic conditions and a decrease in the ozone layer. The disease can lead to serious consequences for human health, so its early diagnosis and treatment are an important task in the field of medicine. The article presents data on the early active detection of actinic keratosis of the initial stages among persons who have applied to dermatologists for other reasons, their clinical characteristics and the most common dermatoscopic signs peculiar to AK, allowing to make the correct diagnosis in most cases.

Keywords: actinic keratosis, optimization of diagnostics, SVD doctors.

РЕЗЮМЕ

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА НА УРОВНЕ КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИХ ДИСПАНСЕРОВ

Г.Б. Пягай, Б.Т. Таджибаев, К.К. Юлдашев, Л.Ф. Золотаревская, Ш.Х. Ахатова

Аннотация. Проблема актинического кератоза (АК) являющегося предраковым состоянием кожи, обусловлена увеличением количества людей, которые проводят много времени на солнце, изменением климатических условий и уменьшением озонового слоя. Болезнь может привести к серьезным последствиям для здоровья человека, поэтому ее ранняя диагностика и лечение являются важной задачей в области медицины. В статье приводятся данные по раннему активному выявлению актинического кератоза начальных стадий среди лиц, обратившихся на прием к дерматологам по другим причинам, их клиническая характеристика и наиболее часто встречающиеся дерматоскопические признаки, характерные для АК, позволяющие выставить правильный диагноз в большинстве случаев.

Ключевые слова: актинический кератоз, оптимизация диагностики, врачи КВД.

Введение. Актинический кератоз является распространенным заболеванием возникающим в результате длительного воздействия на кожу солнечного света [1, 2]. Наиболее грозным осложнением данного заболевания является вероятность трансформации в плоскоклеточный рак кожи. По данным разных авторов такая вероятность оценивается от 0–0,6% до 20%, что является основанием для онкологической настороженности у врачей дерматологов, в особенности осуществляющих свою деятельность на первичном звене здравоохранения [3]. К основным проблемам диагностики актинического кератоза является его сходство с другими заболеваниями кожи, такими как псориаз, экзема, различные дерматиты. Кроме того, актинический кератоз может иметь различные формы и проявления, что усложняет его диагностику. Некоторые формы могут быть невидимыми невооруженным глазом, что делает их выявление еще более сложным. Для диагностики актинического кератоза используются различные методы, включая осмотр кожи, биопсию, фотодокументацию и другие. Однако не все методы могут быть эффективными в каждом конкретном случае. Также стоит отметить, что многие люди не обращают внимания на первые признаки заболевания или откладывают поход к врачу на потом, что может привести к ухудшению состояния кожи и более сложному лечению.

Материал и методы исследования. В рамках комплексного изучения данной проблемы мы выделили группу пациентов с ранними стадиями АК (0–1 стадии). Всего таких пациентов в нашем исследовании было 55. Среди них пациентов с АК стадии 0–30, АК стадии 1–25. Большую часть пациентов составили женщины – 41 (74,5%), мужчин было 14 (25,5%). Проанализированы жалобы пациентов (при их наличии), особенности клинической симптоматики АК на начальных стадиях, их выраженность, изучены ранние дерматоскопические признаки заболевания.

Результаты и обсуждение. Исследование показало, что все пациенты с АК стадии 0 были выявлены активно, т.е. были обнаружены при обследовании пациентов самим врачом. Пациенты при этом не предъявляли никаких жалоб, а их посещение дерматолога было обусловлено другими диагнозами, среди которых: токсикоаллергический дерматит (пищевого и лекарственного генеза) – у 8 (26,6%), микоз стоп, онихомикоз – 7 (23,3%), атопический дерматит по типу хронической экземы, почесухи – 6 (20%), псориаз – 2 (6,6%), бородавки – 2 (6,6%), фотодерматит – 5 (16,6%). Среди пациентов АК стадии 1, процент обратившихся непосредственно с жалобами, характерными для АК было 5 (20%). Другие же пациенты обращались с жалобами по поводу следующих диагнозов: токсикоаллергический дерматит – 5 (20%), атопический дерматит в различных проявлениях – 5 (20%), фотодерматит – 5 20%), микоз стоп, онихомикоз – 3 (12%), псориаз, бородавки – по 1 пациенту (по 4%).

Согласно литературным данным, важными клиническими признаками, характеризующими АК, являются эритема, пигментация, атрофия, шелушение, зуд кожи, гиперкератоз, кожный рог, изъязвление [1, 2]. Наличие данных симптомов в комплексе, либо по отдельности, а также их выраженность позволяет определить вариант клинического течения АК и определить стадию заболевания. При этом важно учитывать и анамнестические данные этих проявлений, локализацию, сроки возникновения. Следует обращать также внимание и на обычно присутствующие признаки дерматогелиоза 1–3 стадии по Р. Глогау у пациентов с АК.

Жалобами связанными непосредственно с очагами АК стадии 1 в нашей выборке пациентов были наличие стойкой эритемы, легкого шелушения и чувство незначительного зуда.

Основными клиническими проявлениями АК 0 стадии являлись наличие эритемы и шелушения, в некоторых случаях отмечались незначительные очаги гиперпигментации.

Всем пациентам, в качестве дополнительного обследования, были проведены дерматоскопические исследования.

Основными дерматоскопическими признаками, подтверждающими клинический диагноз АК стадии 0 явились: эритематозный бесструктурный фон у 25 пациентов (83,3%), красная псевдосеть – у 16 (53,3%), точечные сосуды – у 24 (80%) и заметные мелкие окрашенные в белый или желтоватый цвет кожи пятна, соответствующие фолликулярным отверстиям различных размеров – у 12 (40%) пациентов. Поверхностные кератиновые чешуйки бело-желтоватого цвета выявлялись у 20 (66,6%). Белый ореол вокруг фолликулярных отверстий и вокруг очага поражения был отмечен у 14 (46,6%). Бесструктурные темно-коричневые пятна, темно-коричневые прожилки, глобулы коричневые, угловые поверхностные коричневые линии были обнаружены у 4 (13,3%) пациентов.

Клиническая картина АК 1 стадии характеризовалась наличием эритемы, легкого шелушения, участков гиперпигментации, а также слабо выраженного гиперкератоза, появление которого обычно характеризует переход АК стадии 0 в АК стадии 1. В данной стадии заболевания дерматоскопическая картина была уже более разнообразной и характеризовалась появлением новых признаков сосудистого паттерна. Так в этой стадии уже более часто можно было обнаружить такие симптомы как «точечные сосуды» у 24 (96%), «клубничный паттерн» встречался вдвое чаще (40%), чем при АК стадии 0. В данной стадии появляется новые дерматоскопические симптомы – «розово-красная псевдосеть, созданная прямыми или волнистыми сосудами, окружающими волосяные фолликулы у 12 (48%) обследованных АК стадии 1, линейные сосуды – у 20 (80%) пациентов. Кроме того, в данной стадии такие дерматоскопические признаки как поверхностные кератиновые чешуйки бело-желтого цвета, встречаются также намного чаще – 24 (96%) пациентов, заметные мелкие окрашенные в белый или желтоватый цвет кожи пятна, соответствующие фолликулярным отверстиям различных размеров – у 18 (72%). В тоже время такой дерматоскопический признак как «белый ореол вокруг фолликулярных отверстий и вокруг очага поражения встречался примерно с такой же частотой как и в АК стадии 0. Характерным является также более часто встречающийся признак как пунктирные/витые сосуды и структуры по типу «розеток». Следует отметить, что довольно частыми дерматоскопическими признаками могут быть – как бесструктурные темно-коричневые пятна, темно-коричневые прожилки, глобулы коричневые и угловые поверхностные коричневые линии, однако частота их встречаемости в стадии АК 0 и АК 1 – существенно не отличалась.

Таким образом, исследование позволило определить наиболее частые клинические проявления ранних форм АК и основные дерматоскопические признаки АК, состоящие из сосудистого паттерна (проявляющимся различными проявлениями), среди которого можно особо выделить точечные сосуды, эритематозный бесструктурный фон, красная псевдосеть. Кроме того, в начальных стадиях АК довольно характерными дерматоскопическими симптомами являются «фолликуло-ассоциированные» признаки: поверхностные кератиновые чешуйки бело-желтоватого цвета, белый ореол вокруг очага поражения, заметные мелкие окрашенные в белый или желтоватый цвет кожи пятна, соответствующие фолликулярным отверстиям различных размеров. Особенностью всех данных признаков является более четкие проявления по мере прогрессирования заболевания и более частое обнаружение у пациентов.

Заключение. Диагностика актинического кератоза требует специальных знаний и опыта в области дерматологии, а также современных методов и технологий для выявления заболевания в ранней стадии. В большинстве случаев пациенты с АК стадии 0–1 могут не обращать должного внимания на поражения кожи лица и обращаться на прием к врачу дерматологу по поводу других заболеваний. Следовательно, рекомендуется тщательное обследование всего кожного покрова пациентов, в особенности зон подвергающихся усиленной инсоляции. Кроме того, необходима постоянная работа по повышению уровня знаний практических врачей дерматовенерологов в области дерматоскопических методов обследования, являющихся доступными, высокоинформативными и удобными методами диагностики дерматологических заболеваний. Знание особенностей клинической картины заболевания наряду с проведением дерматоскопии позволяет в большинстве случаев поставить диагноз АК на ранних стадиях, что позволит определить адекватную тактику лечения, подобрать эффективные методы фотопротекции, тем самым минимизировать вероятность как трансформации АК в ПКРК, так и развития различных косметологических дефектов в области лица.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пягай Г.Б. Клиническая характеристика пациентов с актиническим кератозом в Республике Узбекистан / Журнал Дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Т. 2023. №1. С. 30–32.
2. Хлебникова А.Н., Обыденова К.В., Седова Е.Г., Андрюхина В.В. Диагностика актинического кератоза методом дерматоскопии / Вестник дерматологии и венерологии. 2017. № 2. С. 45–52.
3. Marks R., Rennie G., Selwood T.S. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma/Lancet. 1988. Vol. 1(8589). P. 795–797.

УДК:616.5-002-056.3-07(575.151)

СУРХОНДАРЁ ВИЛОЯТИДА ЯШОВЧИ БЕМОРЛАРДА АТОПИК ДЕРМАТИТНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИ ОҒИРЛИК ДАРАЖАСИНИ БАҲОЛАШНИНГ ДАСТУРИЙ ТАШХИСОТИ

Ш.З. МАВЛЯНОВА[1], К.Э. ХАКИМОВ[2], Ш.Ш. ХОНХОДЖАЕВ[1], А.У. БУРХОНОВ[1]

[1]«Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази» ДУК;
[2]Сурхондарё вилояти тери-таносил касалликлари диспансери, Термиз ш.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ПРОГРАММНОЙ ДИАГНОСТИКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У БОЛЬНЫХ, ПРОЖИВАЮЩИЕ В СУРХАНДАРЬИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Ш.З. Мавлянова[1], К.Э. Хакимов[2], Ш.Ш. Хонходжаев[1], А.У. Бурхонов[1]

Изучение характера клинического течения аллергических заболеваний кожи с учетом региональных особенностей представляет важное значение в плане проведения лечебных и профилактических мероприятий. В статье представлены клинико-эпидемиологическая характеристика атопического дерматита среди населения Сурхандарьинской области.

Цель исследования: явилось оценка клинического течения аллергических заболеваний кожи у лиц, проживающие в Сурхандарьинской области.

Материал и методы исследования: клинические, программная диагностика, статистические.

Результаты исследования: В Сурхандарьинской области среди населения атопический дерматит составляет 22,9 на 100 000 населения. Клиническое течение атопического дерматита в этом регионе характеризуется эритематозно-сквамозной формой (34,7%) и с лихенификацией (36,02%), проявляющиеся в основном в детском возрасте случаев в основном в детском периоде – 43% случаев. Тогда как у взрослых атопический дерматит имел лихеноидный характер – 37,9%. По степени тяжести у детей наиболее часто отмечали среднюю – 37,05% и тяжелую степень тяжести – 46,4%, а у взрослого контингента среднюю степень тяжести – 46,1%.

Ключевые слова: Сурхандарья, атопический дерматит, клиника, степень тяжести, программная диагностика.

SUMMARY

EVALUATION OF PROGRAM DIAGNOSTICS OF THE SEVERITY OF THE CLINICAL COURSE OF ATOPIC DERMATITIS IN PATIENTS LIVING IN THE SURKHANDARYA REGION

Sh.Z. Mavlyanova, K.E. Khakimov[2], Sh.Sh. Khonxodjaev[1], A.U. Burxonov

The study of the nature of the clinical course of allergic skin diseases, taking into account regional characteristics, is of great importance in terms of therapeutic and preventive measures. The article presents the clinical and epidemiological characteristics of atopic dermatitis among the population of the Surkhandarya region.

The purpose of the study: was to assess the clinical course of allergic skin diseases in people living in the Surkhandarya region.

Material and methods of research: clinical, program diagnostics, statistical.

Results of the study: In the Surkhandarya region, atopic dermatitis among the population is 22,9 per 100,000 population. The clinical course of atopic dermatitis in this region is characterized by an erythematous-squamous form (34,7%) and with lichenification (36,02%), manifested mainly in childhood cases, mainly in the childhood period – 43% of cases. Whereas in adults, atopic dermatitis had a lichenoid

character – 37,9%. According to the degree of severity in children, the most frequently noted were moderate – 37,05% and severe – 46,4%, and in the adult contingent, moderate severity – 46,1%.

Keywords: Surkhandarya, atopic dermatitis, clinic, severity, software diagnostic.

ХУЛОСА

СУРХОНДАРЁ ВИЛОЯТИДА ЯШОВЧИ БЕМОРЛАРДА АТОПИК ДЕРМАТИТНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИ ОҒИРЛИК ДАРАЖАСИНИ БАҲОЛАШНИНГ ДАСТУРИЙ ТАШХИСОТИ

Ш.З. Мавлянова[1], К.Э. Хакимов[2], Ш.Ш. Хонходжаев[1], А.У. Бурхонов[1]

Терининг аллергик касалликлари клиник кечишнинг ҳудудий ўзига хос хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ўрганиш, даволаш ва профилактика чоралари нуқтаи назаридан катта аҳамиятга эга. Мақолада Сурхондарё вилояти аҳолиси орасида атопик дерматитнинг клиник ва эпидемиологик хусусиятлари келтирилган.

Тадқиқот мақсади: Сурхондарё вилоятида яшовчи аҳоли орасида терининг аллергик касалликларининг клиник кечишини баҳолашдан иборат эди.

Материал ва тадқиқот усуллари: клиник, дастурий диагностика, статистик.

Тадқиқот натижалари: Сурхондарё вилоятида яшовчи аҳоли ўртасида атопик дерматит ҳар 100 минг аҳолига нисбатан 22,9 тани ташкил этди. Ушбу ҳудудда атопик дерматитнинг клиник кечиши эритематоз-сквамоз шакл (34,7%) ҳолатда ва эритематоз-сквамоз лихенификация билан шакли (36,02%) ҳолатда ифодаланди, бу асосан болалик даврида – 43% ҳолларда намоён бўлди. Катталарда атопик дерматит лихеноид хусусиятга эга бўлди, бу 37,9% ни ташкил қилди. Болаларда оғирлик даражасига кўра, энг кўп учрайдиган ўртача даражаси 37,05% ни ва оғир даражаси 46,4% ни катталар контингентида эса ўртача оғирлик даражаси 46,1% ни ташкил қилди.

Калит сўзлар: Сурхондарё, атопик дерматит, клиника, оғирлилик даражаси, дастурий ташхисоти.

Терининг аллергик касалликлари ҳали ҳам амалий тиббиётнинг долзарб муаммоси ҳисобланади [1, 2, 3]. Аҳоли орасида, айниқса, болалар орасида касалликнинг кўпайиши давом этаётгани, сурункали тус олиши, олиб борилаётган стандарт даволашга чидамлиликнинг пайдо бўлиши, ўз вақтида касалликни оғирлик даражасини ташхислаш ва даволаш тактикасини қўллаш бўйича кўплаб саволлар туғдиради [4, 5].

Терининг аллергик касалликларини клиник кечиш характерини ҳудудий ўзига хос хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ўрганиш, даволаш ва профилактика чора-тадбирларни олиб бориш нуқтаи назаридан муҳим аҳамиятга эга [6].

ЎзР ССВ РИДВ ва КИАТМ илмий гуруҳи томонидан тадқиқотнинг режаси ва объектига асосан, аҳоли ўртасида аллергодерматозларнинг клиник кечишини ўрганиш мақсадида Сурхондарё вилоятига илмий сафар ўтказилди.

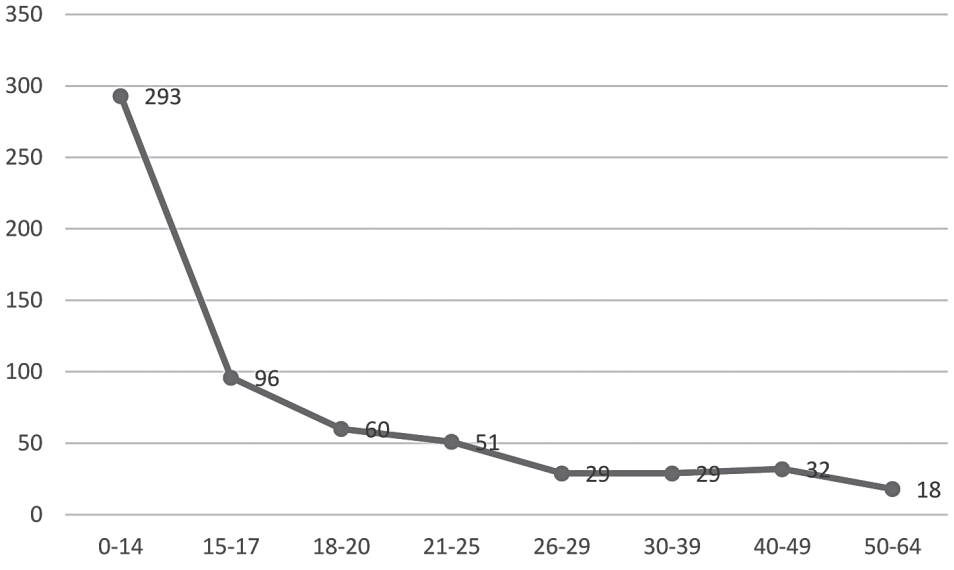
Сурхондарё вилояти иқлим шароитининг ўзига хос хусусиятлари билан характерланади, бу субтропик кенгликларда жойлашиши, атмосфера циркуляцияси, юқори ҳарорат режими ва маҳаллий шамолларнинг частотаси билан характерланади.

Тадқиқотнинг мақсади Сурхондарё вилоятида яшовчи аҳоли орасида терининг аллергик касалликларининг клиник кечишини баҳолашдан иборат эди.

Материаллар ва тадқиқот усуллари. Илмий гуруҳ диспансер ходимлари билан биргаликда Сурхондарё вилоятининг Денов ва Жарқўрғон туманлари аҳолиси, шунингдек, Термиз шаҳрида жойлашган вилоят тери-таносил касалликлари диспансерида (ЎзР ССВ РИДВ ва КИАТМ филиали) беморларни текширувдан ўтказди. Барча текширилган беморларда клиник (касалликнинг оғирлик даражасини дастурий таъминот ёрдамида аниқлаш), лаборатор (ИФА, ПЗР) ва гистологик тадқиқотлар ўтказилди. Дерматознинг оғирлик даражаси, SCORAD индекси ва касалликнинг давомийлиги, мавсумийлиги ва ирсиятини аниқлаш билан тавсифлаб ишлаб чиқилган дастурий диагностика ёрдамида аниқланди (DGU 17865; DGU17814).

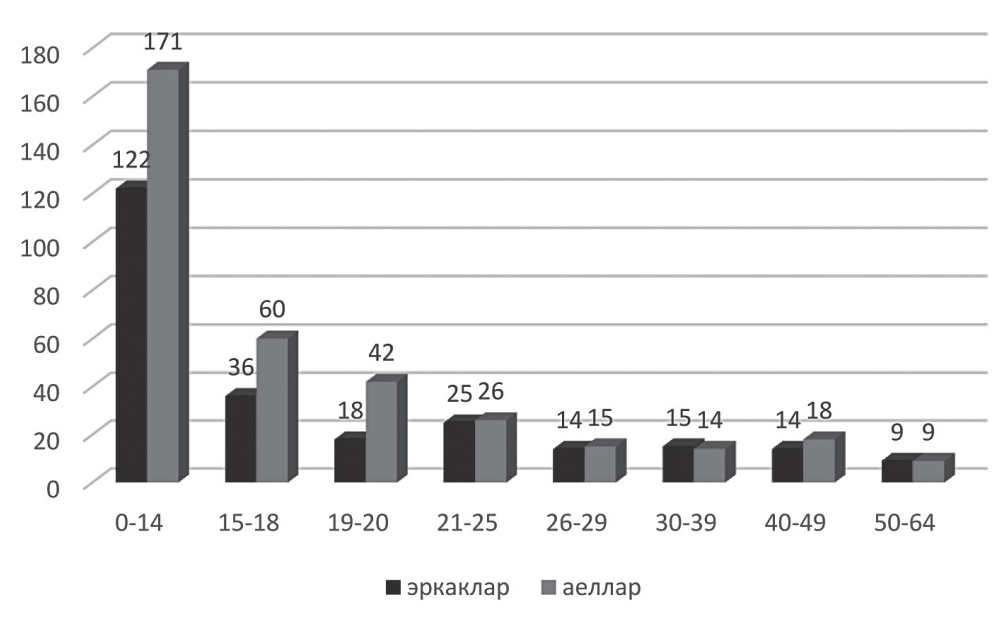
Тадқиқот натижалари. Сурхондарё вилоятида 2022 йил ва 2023 йилнинг биринчи чорагида атопик дерматит билан касалланиш бўйича статистик маълумотларга кўра, 608 та (100 000 аҳолига нисбатан 22,9 тани) дерматоз аниқланган. Уларнинг 253 нафарини эркаклар, бу 41,6% ни ташкил қилди, 355 нафарини (58,4%) аёллар ташкил этади. Анамнестик маълумотларда 512 тасида ирсий жиҳатдан мойиллик аниқланди, бу 84,2% ни ташкил қилди.

Сурхондарё вилоятида атопик дерматит билан касалланиш 1 ёшдан 64 ёшгача бўлган барча ёш гуруҳларида аниқланган. (1-диаграмма) Шуни таъкидлаш керакки, атопик дерматит кўпинча қишлоқ жойларда яшовчи инсонларда аниқланган – 81,7% (497), шаҳар аҳолисида эса беморлар 111 нафар (18,3%) ни ташкил қилди. АД билан касалланган 608 нафар беморлар орасида 0–18 ёшгача бўлган болалар 389 (63,9%) ҳолатда ва 19 ёшдан 64 ёшгача бўлган катта ёшдаги инсонлар 219 (36,02%) ҳолатда аниқланди.



1-диаграмма. Сурхондарё вилояти аҳолиси орасида атопик дерматитнинг аниқланиш даражаси (абс.).

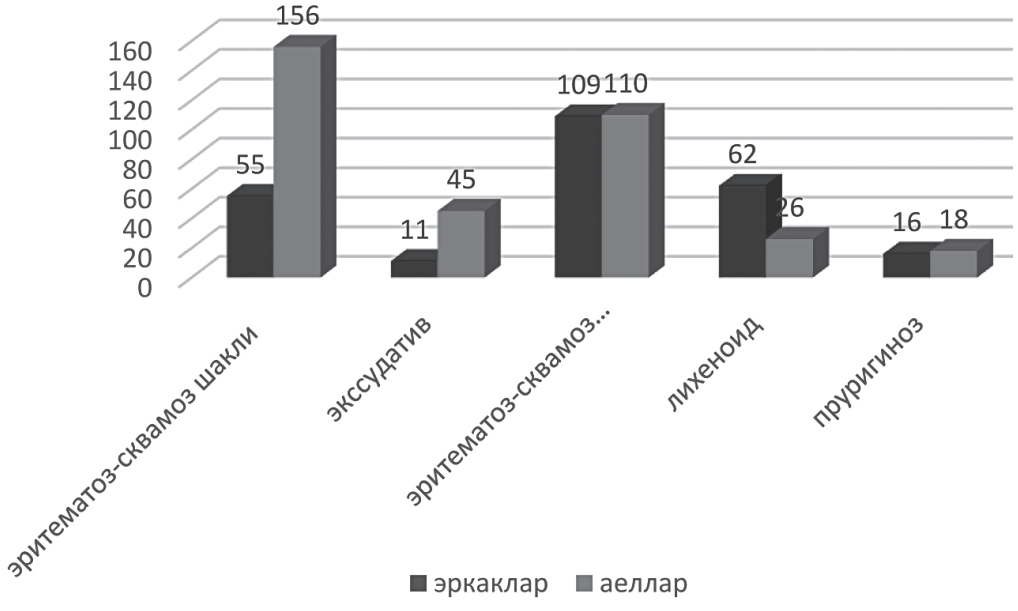
Диаграммадан кўриниб турибдики, Сурхондарё вилоятида атопик дерматит билан касалланиш кўпроқ чақалоқлар, болалар ва ўсмирлар орасида – мос равишда 48,3% (293) ва 15,8% (96) да аниқланди. Ёшлар ўқувчилар ва талабалар орасида атопик дерматоз мос равишда 31 (6,6%) ва 37 (7,8%) ҳолатларни ташкил этди.



2-диаграмма. Сурхондарё вилоятида атопик дерматит билан касалланган беморларнинг ёш кўрсаткичи хусусиятлари (абс.).

Гендер жиҳатларини ҳисобга олган ҳолда, барча ёш гуруҳларида аёллар жинси устунлик қилди, аммо бу кўпроқ 0–14 ёшдаги болалар орасида кузатилган – 58,4% (293 тадан 171 таси). Ҳолбуки, бу ёшдаги эркакларда бу кўрсаткич 41,6% ни ташкил қилди (49 нафар бемор). Ўсмирлик ва ёшлик даврида ҳам дерматоз аёл жинсидаги беморларда кўпроқ учради – бу мос равишда 62,5% (96 тадан 60 тасида) ва 70% (60 тадан 42 тасида)ни ташкил қилди (2-диаграмма).

Сурхондарё вилоятида АД клиник шаклига кўра, эритематоз-сквамоз шакли 211 нафар (34,7%), экссудатив шакли 56 нафар (9,2%), эритематоз-сквамоз ликенификация билан шакли 219 нафар (36,02), лихеноид шакли – 88 нафар (14,5%) ва пруригиноз шакл – 34 нафар (5,6%) беморда аниқланди.



3-диаграмма.. Беморларнинг жинсини ҳисобга олган ҳолда АД клиник кечишининг хусусиятлари (абс.).

Расмдан кўриниб турибдики, беморларнинг жинсини ҳисобга олган ҳолда, эритематоз-сквамоз шакл кўпинча аёлларда ташхисланди – 73,9% (211 тадан 156 тасида), худди шундай тенденция экссудатив шакли бўлган беморларда қайд этилган – 80,4% (56 дан 45 тасида), лихеноид шакли – эркакларда мос равишда 70,5% (88 тадан 62 тасида) ни ташкил қилди. эритематоз-сквамоз лихенификация билан ва пруригиноз шакллари деярли бир хил ҳолатларда бир оз фарқ билан кузатилди (3-диаграмма).

Беморларнинг ёшини ҳисобга олган ҳолда, болаларда АДнинг эритематоз-сквамоз шакли – 43,0% (293 тадан 126 таси) ва эритематоз-сквамоз лихенификация билан шакл – 41,3% (121) ҳолатда, ўсмирлик даврида эса – эритематоз-сквамоз лихенификация билан шакл – мос равишда 35,4% (96 дан 34 тада) энг кўп ташхисланди. Болалик даврида жинсга кўра, қиз болаларда эритематоз-сквамоз шакл энг кўп қайд этилган 30,03% (293 тадан 88 таси), ўғил болаларда 21,9% ҳолларда – эритематоз-сквамоз лихенификация билан шакл қайд этилган. Ёшнинг ортиши билан 30 ёшдан ошган беморларда АД клиник кечишининг 37,9% ҳолларда лихеноид хусусияти қайд этилган.

Атопик дерматитнинг оғирлик даражасини дастурий диагностика қилишда касалликнинг клиник кечишининг қуйидаги ўзига хос хусусиятлари аниқланди (1-жадвал).

1-жадвал

Сурхондарё вилоятида яшовчи атопик дерматит билан касалланган беморларда касалликнинг оғирлик даражасини дастурий диагностика қилиш хусусиятлари (абс.)

	I оғирлик даражаси	II оғирлик даражаси	III оғирлик даражаси
АД билан касалланган болалар *n*=386	64 (16,6%)	143 (37,05%)	179 (46,4%)
АД билан касалланган катталар *n*=219	32 (14,6%)	101 (46,1%)	86 (39,3%)
Жами *n*=608	96 (15,8%)	244 (40,1%)	265 (43,6%)

Болаларда АДнинг оғирлик даражасини аниқлаш дастурий диагностикасига кўра, енгил оғирлик даражаси мос равишда 16,6% ҳолларда (386 тадан 64 тасида), ўртача даражаси – 37,05% (143) ва оғир даражаси – 46,4% (179) ҳолларда аниқланган. Ҳолбуки, катталар контингентида АД 46,1% (219 тадан 101 тасида) ўртача оғирликда ва 39,3% (86) оғир ва 14,6% (32) ҳолларда енгил оғирлик даражаси ташхисланди.

Шундай қилиб, Сурхондарё вилоятида яшовчи беморларда атопик дерматитнинг клиник кечиши эритематоз-сквамоз шакл (34,7%) ҳолатда ва эритематоз-сквамоз лихенификация билан шакли (36,02%) ҳолатда ифодаланди, бу асосан болалик даврида 43% ҳолларда намоён бўлди. Катталарда атопик дерматит лихеноид хусусиятга эга бўлди, бу 37,9% ни ташкил қилди. Болаларда оғирлик даражасига кўра, энг кўп учрайдиган ўртача даражаси – 37,05% ни ва оғир даражаси – 46,4% ни, катталар контингентида эса ўртача оғирлик даражаси – 46,1% ни ташкил қилди.

ХУЛОСАЛАР

1. Сурхондарё вилоятида аҳоли орасида атопик дерматит ҳар 100 минг аҳолига нисбабатн 22,9 тани ташкил этди. Уларнинг 253 нафарини

эркаклар, бу 41,6% ни, 355 нафарини (58,4 %ни) аёллар ташкил этди. Анамнестик маълумотларда 512 тасида ирсий жихатдан мойиллик аниқланди, бу 84,2% ни ташкил қилди.

2. АД билан касалланган 608 нафар беморлар орасида 0–18 ёшгача бўлган болалар 389 (63,9%) ҳолатда ва 19 ёшдан 64 ёшгача бўлган катта ёшдаги инсонлар 219 (36,02%) ҳолатда аниқланди.

3. Сурхондарё вилоятида АД клиник шаклига кўра, эритематоз-сквамоз шакли 211 нафар (34,7%), экссудатив шакли 56 нафар (9,2%), эритематоз-сквамоз ликенификация билан шакли 219 нафар (36,02%), лихеноид шакли – 88 нафар (14,5%) ва пруригиноз шакл – 34 нафар (5,6%) беморда аниқланди.

4. Оғирлик даражасига кўра, асосан уларда АД нинг оғир даражаси – 43,6% ва ўртача оғирлик даражаси – 40,1% ҳолатда ташхисланди.

АДАБИЁТЛАР

1. Мавлянова Ш.З., Мирзакулова Ш.Н., Исмогилов А.И., Муллаханов Ж.Б., Ибрагимова Г.Р. Клиническая характеристика атопического дерматита у детей в условиях жаркого климата Узбекистана // Juvenis Scientia. 2022. Т. 8, № 3. сс. 22-30. DOI: 10.32415/jscientia. 2022 т. 8. №3 P. 22–30. [Mavlyanova Sh.Z., Mirzakulova Sh.N., Ismogilov A.I., Mullakhanov Zh.B., Ibragimova G.R. Clinical characteristics of atopic dermatitis in children in the hot climate of Uzbekistan // Juvenis Scientia. 2022. v. 8, no. 3. ss. 22-30. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_3_22–30.]
2. Ещанов М.К., Шаженова З.Ж., Муллаханов Ж.Б. Динамика клинического течения аллергодерматозов в Республики Каракалпакистан // Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2015. №3 (27). С. 48–52. [Eshchanov M.K., Shazhenova Z.Zh., Mullakhanov Zh.B. Dynamics of the clinical course of allergic dermatoses in the Republic of Karakalpakstan // Dermatovenereology and aesthetic medicine. 2015. No.3 (27). With. 48–52]&
3. Огородова Л.М., Камалтынова Е.М., Деев И.А. и др. Эпидемиологические и клинические особенности атопического дерматита у детей, проживающих в регионе, эндемичном по описторхозу. // Вопросы современной педиатрии. 2010. №1. С. 50–53 [Ogorodova L.M., Kamaltynova E.M., Deev I.A. Epidemiological and clinical features of atopic dermatitis in children living in a region endemic for opisthorchiasis. // Questions of modern pediatrics. 2010.1 p. 50–53].
4. Есионова Е.В. Атопический дерматит, осложненный микогенной сенсибилизацией: Candida spp. и проблемы лечения на современном этапе (обзор) // Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2018. №2. С. 30–35. [Esionova E.V. Atopic dermatitis complicated by mycogenic sensitization: Candida spp. and problems of treatment at the present stage (review) // Dermatovenereology and aesthetic medicine. 2018. №2. pp. 30–35. (in Uzb)]
5. Мавлянова Ш.З. Атопический дерматит // – Т.: «Aleksa poligrafiya». 2014. 168 с. [Mavlyanova Sh.Z. Atopic dermatitis // – T.: «Aleksa poligrafiya». 2014. 168 p.]
6. Gulyamova, G., Mavlyanova, S., & Boboev, K.T. (2015). The role of a polymorphic variant of the tumor-α necrosis factor gene in the development of atopic dermatitis in the population of Uzbekistan. //Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya, 14(4), 79–83. doi:10.17116/klinderma201514479-83.

УДК:616.992.28-053.3-036

ТЕЧЕНИЕ ГРИБКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Ш.Т. ГАНИЕВА

Центр профессиональной развития квалификации медицинских работников

ХУЛОСА

БОЛАЛАРДА ТЕРИНИ ЗАМБУРУҒЛИ КАСАЛЛИКЛАРИНИ КЕЧИШИ ХУСУСИЯТЛАРИ

Ш.Т. Ганиева

Ушбу мақолада кўп учрайдиган терини замбуруғли касаллигини кечиши ва клиникаси хусусиятлари батафсил ёзилган.

Калит сўзлар: терини замбуруғли касаллиги, болаларда кечиши.

SUMMARY

THE COURSE OF FUNGAL DISEASES IN CHILDREN

Sh.T. Ganieva

This article describes the peculiarity of the course and clinic of common fungal skin diseases.

Keywords: fungal skin disease, treatment in children.

РЕЗЮМЕ

ТЕЧЕНИЕ ГРИБКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Ш.Т. Ганиева

В данной статье описана особенность течения и клиники часто втречаюўих грибковых заболеваний кожи.

Ключевые слова: грибковая заболевание кожи, течение у детей.

Грибковые заболевания кожи у детей протекает разнообразно, т.е. с различными клиническими элементами, но вызывает их патогенные микроскопические грибы [4, 7]. В природе существует очень много разновидности грибка. Но их в дерматологической практике разделяют в следующие группы:

Кератомикозы – грибы поражающие только роговой слой эпидермиса.

Дерматомикозы – грибы повреждающие все слои эпидермиса включая от базального и заканчивая дерму, также придатки кожи: ногти, волосы.

В развитие грибковой инфекции имеет важное значение особенности детской кожи. Кожа у детей отличается гидрофильностью, повышенной васкуляризация, пониженной бактерицидностью потовых и сальных желез, легкой ранимостью. В связи с незрелостью иммунной системы кожи у детей возбудители легко проникают в эпидермис и вызывают воспалительный процесс.

Кератомикозам относится разноцветный лишай, эритразма, узловатая трихоспория. Из них в практике дерматолога встречается часто разноцветный лишай.

Разноцветный лишай (синоним: отрубевидный лишай) – грибковое заболевание, характеризующееся невоспалительным поражением кожи. Возбудитель – pityrosporum orbiculare; относится к дрожжеподобным организмам, вызывающим поражение самых поверхностных участков рогового слоя эпидермиса и кутикулы волос [8, 9]. Воспалительные явления отсутствуют или выражены очень слабо. Заболевание наиболее распространено в странах с жарким и влажным климатом, но не является редкостью и в других климатических зонах. Болеют преимущественно молодые люди, реже дети. Разноцветный лишай может встречается в основном у подростков в период полового созревания или у ослабленных. Заболевание контагиозна, протекает хронически [5, 6]. Клинически в вначале характеризуется желтоватого или желтовато-розового, а затем коричневого цвета невоспалительными пятнами с нечётко очерченными границами. Поверхность очагов слегка шелушится. Шелушение становится более заметно при поскабливании, чешуйки очень мелкие, напоминающие отруби («отрубевидное шелушение» – отсюда второе название заболевания). Пятна могут сливаться, образуя очаги причудливой фирмы с неправильными границами. Субъективные ощущения отсутствуют. Высыпания локализуются чаще всего на коже шеи, груди, спины, живота, волосистой части головы (при этом волосы в патологический процесс не вовлекаются), реже – на коже предплечий, бёдер, голеней. В условиях повышенной влажности воздуха кожный процесс может распространяться также на кожу лица, в область подмышек и паховых складок. После загара в результате усиленной десквамации (шелушения) поверхности поражённых участков возникает ложная лейкодерма – депигментированные очаги на фоне тёмной (загоревшей) кожи, хотя в реальности эти очаги имеют нормальную или несколько уменьшенную пигментацию. Дерматомикозам относится микроспория, трихофития, эпидермофития, руброфития, кандидиоз, фавус. Так как фавус давно не встречается в Средней Азии. В практической дерматомикологии у детей часто встречается микроспория и трихофития, у малышей кандидоз. Трихофития – это микоз, вызываемый грибами рода *Trichophyton*. Заболевание отличается высокой контагиозностью (заразностью) и поражает кожу, волосы и ногти. Существует поверхностная форма и хроническая форма. По этиологическому фактору антропофильная трихофития и зоофильная трихофития. Антропофильная трихофития, возбудителями которой считаются грибы T. tonsurans, T. violaceum, T. rubrum и T. schoenleinii. Зоофильная трихофития, возбудителями которой считаются грибы T. mentagrophytes, T. benhamiae, T. verrucosum, представлена инфильтративно-нагноительной формой с поражением волосистой части головы и гладкой кожи [7, 9]. При антропофильной трихофитии путь заражения – контактный, то есть при контакте с больным человеком, а также его вещами. Наибольшую опасность представляют больные со свежими очагами поражения [5, 8].

Зоофильная трихофития встречается главным образом у сельских жителей. Инфицирование человека, как правило, происходит при контакте с сеном, пылью, загрязненными пораженной грибом шерстью мышей, через подстилки, щетки, кормушки собак, кошек и крупного рогатого скота, а также при непосредственном контакте с животным.

Клиника *поверхностной антропофильной трихофитии* волосистой части головы характеризуется появлением мелких очагов округлой или овальной формы, с нечеткими границами, без воспалительных явлений, с незначительным шелушением. В пределах очагов пораженные волосы теряют свой цвет, блеск, эластичность,

сгибаются, закручиваются и имеют тенденцию коротко обламываться, напоминая при этом «пеньки». Симптом «черных точек» наблюдается, если волосы обламываются у самого корня [6, 9] (*см. вклейку фото 3–5*).

На гладкой коже очаги локализуются на открытых участках (на лице, шее, предплечьях, а также на туловище) и имеют четкие очертания. Заболевание манифестирует одним или несколькими слегка отечными пятнами розовато-красного цвета, покрытыми чешуйками и мелкими пузырьками, которые, подсыхая, покрываются корочками. По мере разрешения воспалительного процесса очаг поражения приобретает вид кольца. Зуд отсутствует или выражен незначительно. При сильном воспалении по периферии очагов возникает валик. Иногда воспаления нет вовсе, в этом случае наблюдается лишь мелкое отрубевидное шелушение, а очаги напоминают разноцветный лишай.

На гладкой коже характерным является расположение очагов на ягодицах, внутренних поверхностях бедер, предплечьях, реже на других участках тела. Очаги синюшно-красного цвета шелушатся и имеют нечеткие очертания. Поражение пушковых волос часто становится постоянным источником рецидивов трихофитии. При поражении кожи ладоней и подошв наблюдаются незначительная гиперемия, шелушение и усиление кожного рисунка. При хронической антропофильной трихофитии нередко поражаются ногтевые пластины – сначала появляется пятно белесо-серого цвета, которое постепенно увеличивается. По мере развития микоза ноготь тускнеет, приобретает желтый оттенок, а его поверхность становится бугристой.

Инфильтративно-нагноительная форма трихофитии локализуется на волосистой части головы или на гладкой коже и начинается с одного или нескольких бледно-розовых шелушащихся пятен с округлыми очертаниями и четкими границами, склонные к слиянию в обширные участки поражения. В пределах очагов кожа красная, отечная и бугристая за счет присутствия везикул. Эти везикулы достаточно быстро трансформируются в гнойнички, покрытые корочками. При выраженной склонности к образованию гнойничков пораженные участки кожи полностью покрываются гнойно-кровянистой коркой. Часто в процесс вовлекаются пушковые волосы. В очагах поражения, локализованных на волосистой части головы, области верхней губы и подбородка, пораженные волосы обламываются в виде «пеньков», при расположении очагов микоза в области бровей и на веках волосы здесь тоже обламываются. Характерным признаком являются расширенные устья волосяных фолликулов, заполненные гноем.

Развивающееся нагноение приводит к гибели грибов, но они сохраняются в чешуйках по периферии очагов поражения, где и обнаруживаются при микроскопическом исследовании.

При инфильтративно-нагноительной трихофитии может наблюдаться увеличение регионарных лимфатических узлов, недомогание, повышение температуры тела до субфебрильных значений.

Микроспория вызывается грибками рода Microsporium. Из всех грибковых инфекции у детей часто встречается микроспория. Пик заболеваемости приходится на конец лета и начало осени. Источниками инфекции являются больные люди и животные, часто кошки [1, 2, 4]. Основными животными, участвующими в сохранении и передаче инфекции, являются кошки, особенно котята (70–80%), реже собаки. Заражение этим микозом возможно (3–10%) и от больного микроспорией человека. В домашних условиях через постельное белье, полотенце, одежду, головные уборы, уборочный инвентарь, подстилки для животных и предметы ухода за ними. Источником инфицирования новорожденных может стать детская коляска, оставленная на ночь в подъезде дома и облюбованная кошками. В парикмахерских – машинки для стрижки волос, ножницы, расчески, пеньюары, бигуди, фены. В детских учреждениях – игрушки, полотенца, головные уборы, белье, книги [1, 7].

Существует как и трихофития антропофильная и зоофильная форма возбудителя. Причина встречаемости микроспории у детей объясняется низким содержанием жира в составе потовых и сальных желез у детей, чем у взрослых. Грибок мироспориум способен поражать гладкую кожу, волосы, и крайне редко и ногти. Продукты жизнедеятельности грибка обладают высокую токсичность и поэтом на коже у детей появляется признаки воспаление в виде пятна, шелушение и зуд [3, 4, 7]. При поражение волосистой части головы тела грибка вторгается в луковицу волос и затем поражается волосы по всей длине. В клинике изначально это явление проявляется в виде ломкости волос и далее начинается выпадение волос.

Риск развитие микроспории, как и всех грибковых инфекции – это слабый иммунитет, ссадины, царапинки и раны на коже, авитаминоз, патологии эндокринной системы и не соблюдение гигиены.

Таким образом, у детей часто встречается микроспория, трифохофития, разноцветный лишай. Причинами грибковых инфекции на коже является особое строение кожи и придатков кожи, также снижение иммунной системы, авитаминоз, нехватка витаминов, также эндокринопатология.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерзина Е.И., Позднякова О.Н. Микроспория: клинические особенности у детей и подростков // Клиническая медицина. 2012. №2. С.
2. Потекаев Н.С., Плиева Л.Р., Шкребец С.В. Микроспория взрослых // Клиническая дерматология и венерология. 2008. № 4. С. 19–21.
3. Кениксфест Ю.В., Шайбакова Ю.Б. Опыт применения отечественного атимикотика фунготербина при лечении микроспории в детском возрасте // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2008. № 4. С. 77–80.
4. Медведева Т.В., Леина Л.М., Богомолова Т.С., Чилина Г.А. Микроспория: этиология, эпидемиология, клиника, подходы к терапии // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007. № 4. С. 54–57.
5. Яковлев А.Б. Особенности клиники поверхностных микозов в детском возрасте // Практ. медицина. 2009. № 5. С. 47–55.
6. Корсунская И.М., Тамразова О.Б. Дерматофитии с поражением волос у детей (клиника и лечение). – М., 2004. 31 с.
7. Нажмутдинова Д.К., Таха Т.В. Микроспория // Рус. мед. журн. 2004. Т. 12, № 12. С. 696–698.
8. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: руководство для врачей. – М., 2003. С. 169–172.
9. Козлова О.Л., Костик М.М., Кузнецова М.Д. и др. Журнал инфектологии. 2020. С. 48–55.

УДК: 616.516.5-07-036.2(575.16)

К РЕЗУЛЬТАТАМ ПРОГРАММНОЙ ДИАГНОСТИКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У БОЛЬНЫХ, ПРОЖИВАЮЩИЕ В БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Ш.З. МАВЛЯНОВА, Р.С. ХИКМАТОВ, Ш.Н. МИРЗАКУЛОВА, А.Р. ШАКАРОВ

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз;
***Бухарский филиал республиканского специализированного научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз*;**
Тошкентский государственный технический университет

ХУЛОСА

БУХОРО ВИЛОЯТИДА ЯШОВЧИ БЕМОРЛАРДА АТОПИК ДЕРМАТИТНИНГ ДАСТУРИЙ ТАШХИСЛАШ НАТИЖАЛАРИ

Ш.З. Мавлянова, Р.С. Хикматов, Ш.Н. Мирзакулова, А.Р. Шакаров

Ушбу мақолада Бухоро вилоятида яшовчи беморларда атопик дерматитнинг клиник-эпидемиологик тавсифоти келтирилган. Статистик маълумотлар шуни кўрсатадики, Бухоро вилоятида аҳоли орасида атопик дерматит касаллиги 100 минг аҳоли сонига 34,9 ни ташкил этади. Касаллик кўпроқ болаларда 61,1% да аниқланган. Дастурий ташхисотни қўллаганда, атопик дерматитнинг енгил – даражали клиник кечиши – 20,4% (157 нафар ичидан 32 тасида), оғирлик даражаси – 74 (47,1%) ва оғир даражаси – 32,5% (51) ҳолатда аниқланган. Вахоланки, шаҳар аҳоли орасида атопик дерматитнинг ўрта даражаси – 54,8% ваенгил даражаси – 41,9% ҳамда қишлоқ шароитида яшовчи беморларда ўрта даражаси – 45,2% ва оғир даражаси эса – 39,7% ҳолатда аниқланган.

Калит сўзлар: атопик дерматит, Бухоро вилояти, тарқалиши, дастурий ташхисот, оғирлик даражаси.

SUMMARY

TO THE RESULTS OF PROGRAM DIAGNOSTICS OF ATOPIC DERMATITIS IN PATIENTS LIVING IN THE BUKHARA REGION

Sh.Z. Mavlyanova, S.R. Muminova, R.S. Hikmatov, Sh.N. Mirzakulova, A.R. Shakarov

The article presents the clinical and epidemiological characteristics of atopic dermatitis in patients living in the Bukhara region. The results of statistical studies showed that in the Bukhara region among the population of atopic dermatitis is 34,9 per 100 thousand people. The incidence was most often diagnosed in childhood – 61,1%. Program diagnostics of patients with AD revealed mild – severity – out of 157 (20,4%), moderate – in 74 (47,1%) and severe – in 51, which accounted for 32.5% of cases. Moreover, patients of the urban population were most often diagnosed with an average degree – 54,8% and a mild degree – 41,9%. Patients in rural areas were most often diagnosed with moderate – 45,2% and severe severity – 39,7%, respectively.

Keywords: atopic dermatitis, Bukhara region, prevalence, program diagnostics, severity.

РЕЗЮМЕ

К РЕЗУЛЬТАТАМ ПРОГРАММНОЙ ДИАГНОСТИКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У БОЛЬНЫХ, ПРОЖИВАЮЩИЕ В БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Ш.З. Мавлянова, Р.С. Хикматов, Ш.Н. Мирзакулова, А.Р. Шакаров

В статье представлены клинико-эпидемиологическая характеристика атопического дерматита у больных, проживающие в Бухарской области. Результаты статистических исследований показалия, что в Бухарской области среди населения атопический дерматит составляет 34,9 на 100 тыс. населения. Заболеваемость наиболее часто диагностировался в детском возрасте – 61,1%. Программная диагностика больных с АД вывило легкую – степень тяжести – из 157 (20,4%), среднюю степень – у 74 (47,1%) и тяжелую степень тяжести – у 51, что составило 32,5% случаев. Причем у больных городского населения наиболее часто диагностировалось средняя степень – 54,8% и легкая степень – 41,9%. У больных сельских местностях наиболее часто диагностировали среднюю – 45,2% и тяжелую степень тяжести – 39,7% соответственно.

Ключевые слова: атопический дерматит, Бухарская область, распространенность, программная диагностика, степень тяжести.

Атопический дерматит занимает одно из ведущих мест среди аллергических заболеваний в связи своей мультифакторно- генетически детерминированным воспалительным заболеванием кожи, сопровождающиеся интенсивным зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1, 2, 5].

Следует отметить, что данные статистических отчетов не отражают истинной распространенности аллергических заболеваний, так как учитываются в основном тяжелые формы заболевания. На современном этапе массовые эпидемиологические исследования будет способствовать разработки комплексных планов борьбы с аллергическими заболеваниями среди населения, что в свою очередь позволит получить достоверные данные о распространенности болезни в регионе в различные возрастные периоды [1, 5, 6].

В рамках прикладного гранта разработана программная диагностика атопического дерматита DGU 17865; DGU17814, способствующие ранней диагностики степени тяжести заболеваемости [3, 4]. Научной группой РСНПМЦДВиК МЗ РУз проведена научная командировка для проведения консультативно-методической помощи населению Бухарской области.

Цель исследования: явилось оценка клинической характеристики атопического дерматита у больных , проживающие в Бухарской области.

Материал и методы исследования. Обследованы 80 больных с аллергическими заболеваниями кожи в возрасте от 1 до 56 лет. У всех больных согласно задачам проектного исследования проводили программную диагностику степени тяжести, где проводится оценка индекса SCORAD, наследственного фактора, сезонности и давности клинического дерматоза.

Также проведены ретроспективные и проспективные исследованиявыявляемостиатопического дерматита в Бухарской области за 2022 г. и за 3 месяца 2023 г.

Результаты исследования. По данным статистических данных Бухарской области за 2022 г. показали, что первичная выявляемостьатопического дерматита диагностировался у 702 лиц, что составило 34,9 на 100 тыс. населения. Среди них лица мужского пола составили 369 (52,6%) и женского – 333, что составило 47,4%.

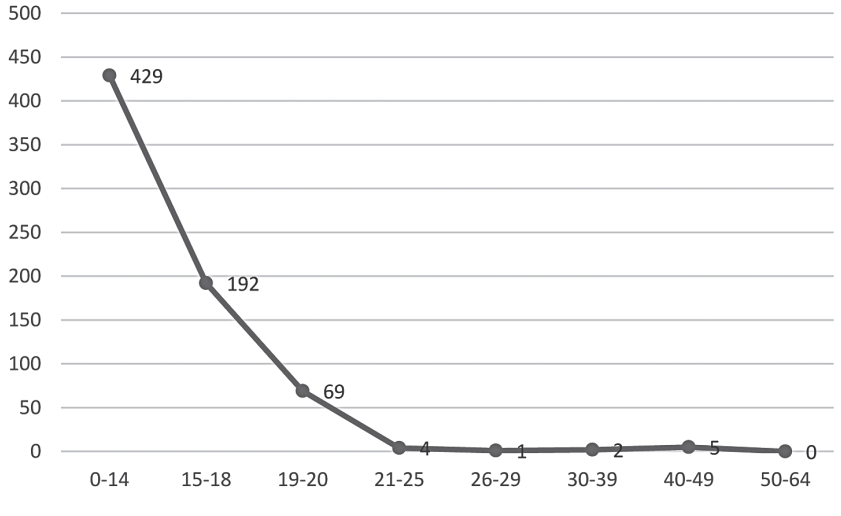


Рис. 1. Показатель выявляемостиатопическогодерматита с учетом возраста (абс.).

Как следует из рисунка, в Бухарской области атопический дерматит наиболее часто выявлялся у детей в возрасте – 0–14 лет – 429 (61,1%), в подростковом возрасте – 192 (27,4%), в молодом возрасте – 19–20 лет – 69 (9,8%) в возрасте 21–25 – 4, что составило 0,6% случаев соответственно.

С учетом гендерных аспектов АД наиболее часто диагностировался у лиц женского пола, причем в детском возрасте дерматоз наиболее часто выявлялся у мальчиков – 229 (32,6%), а у девочек – 200 (28,5%), в подростковом возрасте имели аналогичные показатели – 13,5% и 13,8% соответственно (рис. 2).

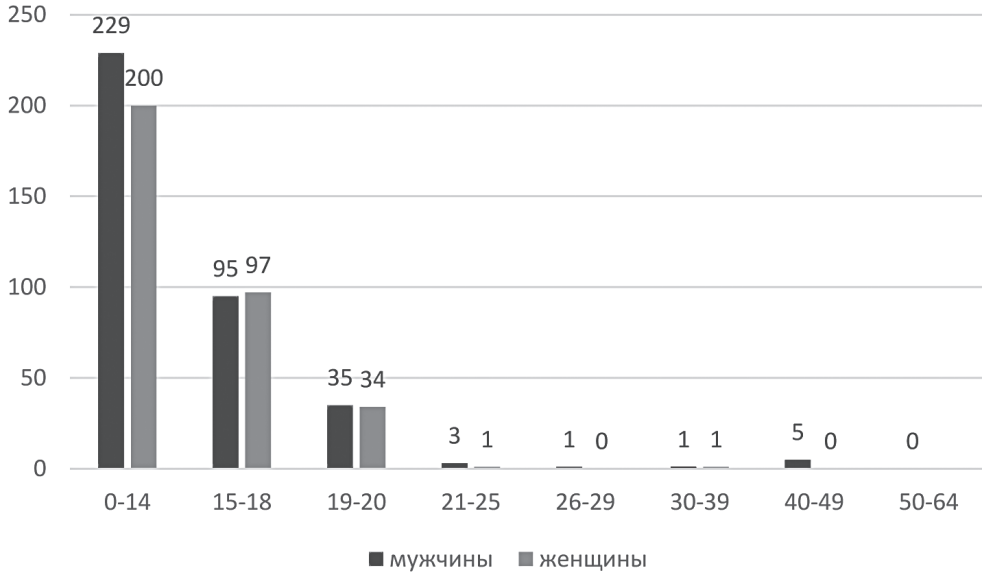


Рис. 2. Показатель гендерных аспектов выявляемостиатопическогодерматита в Бухарской области (абс.).

За первый квартал 2023 г. выявляемостьатопического дерматита составил 157 больных, что составило 7,8 на 100 тыс. населения. Среди них лица мужского пола составили – 81 (51,6%) и женского пола – 76 (48,4%). Среди 157 больные городские жители составили – 31 (19,7%) и сельские – 126 (80,3%). Причем наибольшее количество больных составили в детском возрасте – 121 (77,07%), в подростковом – 18 (11,5%) соответственно.

С учетом регионов заболеваемость часто выявлялся в г. Бухаре – 17,8% (28 из 157), Шофирконском районе – 17,2% (27), Вобкентском – 13,4% (13), Коракульском – 12,7% (20) и Гиждуванском и Пешку – 11,5% (18) соответственно.

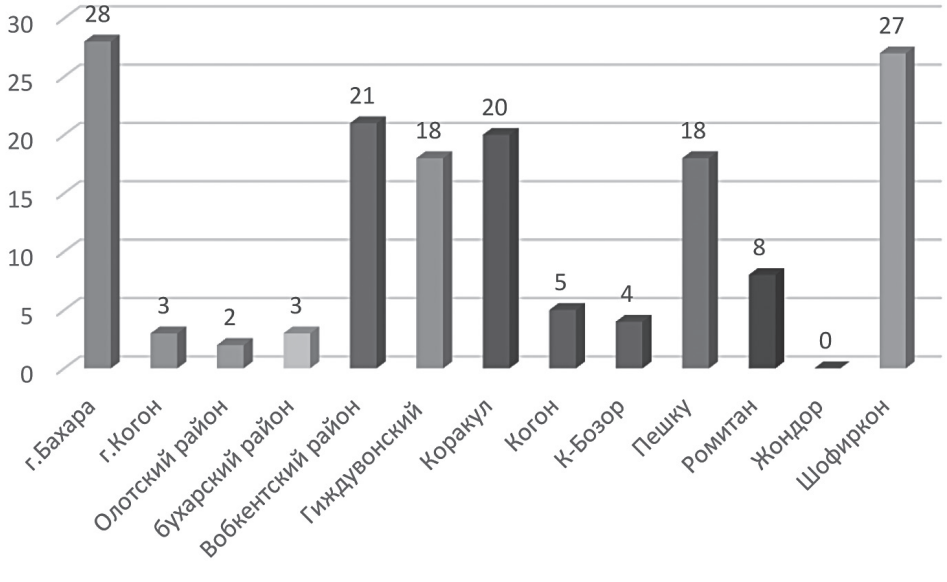


Рис. 3. Показатель первичной выявляемостиатопического дерматита в Бухарской области с учетом района за 3 мес. 2023 г. (абс.).

По клинической форме АД в Бухарской областиэритематозно-сквамозная форма диагностировалась у 49 больных (31,2%), экссудативная форма – у 5 (3,2%), эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией – у 68 (43,3%), лихеноидная форма – у 21 (13,4%) и пруригинозная форма – у 14 (8,9%).

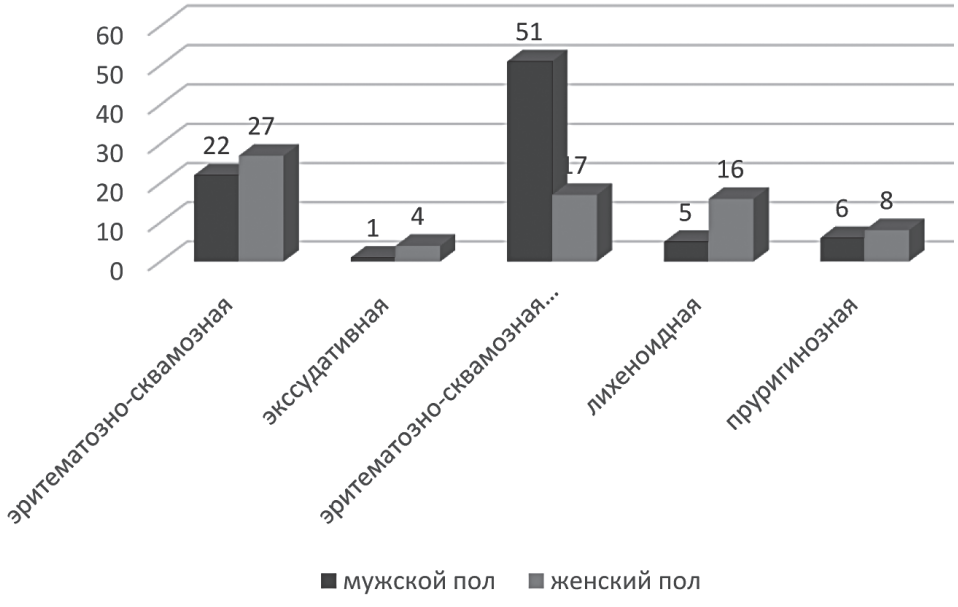


Рис. 4. Клиническая характеристика атопического дерматита с учетом пола (абс.).

Как следует из рисунка эритематозно-сквамозная форма наиболее часто диагностировался у лиц женского пола – 27 (17,2%), а эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией – у лиц мужского пола – 51 (32,5%), тогда как лихеноидная и пруригинозная форма дерматоза часто диагностировали у лиц женского пола – 10,2% и 5,1% пациентов соответственно.

Для оценки степени тяжести нами использована программная диагностика, где проводится вычисление индекса SCORAD, наследственный фактор, сезонность и давность клинического течения атопического дерматита (DGU 17865; DGU17814).

Программная диагностика степени тяжести атопического дерматита выявило следующие особенности клинического течения с учетом городского и сельского место проживания больных (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика программной диагностики степени тяжести атопического дерматита у больных, проживающие в Бухарской области (абс.)

	Степень тяжести	II тяжести	III тяжести
Больные с АД (городские) *n* = 31	13 (41,9%)	17 (54,8%)	1 (3,2%)
Сельские *n* = 126	19 (15,1%)	57 (45,2%)	50 (39,7%)
Всего *n* = 157	32 (20,4%)	74 (47,1%)	51 (32,5%)

Программная диагностика больных с АД вывило легкуюI – степень тяжести – у 32 из 157 (20,4%), среднюю степень – у 74 (47,1%) и тяжелую степень тяжести – у 51, что составило 32,5% случаев. Причем у больных городского населения наиболее часто диагностировалось средняя степень – 54,8% (у 17 из 31) и легкая степень – 41,9% (13). У больных сельских местностях наиболее часто диагностировали среднюю – 45,2% (57 из 126) и тяжелую степень тяжести – 39,7% (50) соответственно.

Таким образом, клиническое течение атопическогодерматита у больных проживающие в Бухарской области характеризуется эритематозно-сквамозной формой – 31,2% и эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией – 43,3% в основном в детском периоде – 77,07% случаев. По степени тяжести наибольшее количество со-

ставило средней и тяжелой степенью тяжести – 47,1% и 32,5% случаев соответственно.

ВЫВОДЫ

В Бухарской области среди населения атопический дерматит составляет 34,9 на 100 тыс. населения. Среди них лица мужского пола составили 52,6% и женского – 47,4%.

В Бухарской области атопический дерматит наиболее часто выявлялся у детей в возрасте – 0–14 лет – 429 (61,1%), в подростковом возрасте – 192 (27,4%), в молодом возрасте – 19–20 лет – 69 (9,8%) в возрасте 21–25 – 4, что составило 0,6% случаев соответственно.

По клинической форме АД в Бухарской области эритематозно-сквамозная форма диагностировалась у 49 больных (31,2%), экссудативная форма – у 5 (3,2%), эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией – у 68 (43,3%), лихеноидная форма – у 21 (13,4%) и пруригинозная форма – у 14 (8,9%).

Программная диагностика больных с АД вывило легкуюI – степень тяжести – у 32 из 157 (20,4%), среднюю степень – у 74 (47,1%) и тяжелую степень тяжести – у 51, что составило 32,5% случаев. Причем у больных городского населения наиболее часто диагностировалось средняя степень – 54,8% (у 17 из 31) и легкая степень – 41,9% (13). У больных сельских местностях наиболее часто диагностировали среднюю – 45,2% (57 из 126) и тяжелую степень тяжести – 39,7% (50) соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горшенин Д.С., Мигачева Н.Б., Коннов П.Е., Арсеньева А.А., и др. Распространенность атопического дерматита и хронического актинического дерматита среди взрослого населения города Самара с оценкой качества жизни больных. //http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425–2018-20-4-65-69
2. Мавлянова Ш.З., Мирзакулова Ш.Н., Исмогилов А.И., Муллаханов Ж.Б., Ибрагимова Г.Р. Клиническая характеристика атопического дерматита у детей в условиях жаркого климата Узбекистана // Juvenis Scientia. 2022. Т. 8, № 3. сс. 22–30. DOI: 10.32415/jscientia. 2022. Т. 8. №3 P. 22–30. [Mavlyanova Sh.Z., Mirzakulova Sh.N., Ismogilov A.I., Mullakhanov Zh.B., Ibragimova G.R. Clinical characteristics of atopic dermatitis in children in the hot climate of Uzbekistan // Juvenis Scientia. 2022. v. 8, no. 3. ss. 22-30. DOI: 10.32415/jscientia-2022-8-3-22-30.]
3. Мавлянова Ш.З., Шакаров А.Р., Мирзакулова Ш.Н. Программная диагностика степени тяжести атопического дерматита у взрослых. // DGU 17814
4. Мавлянова Ш.З., Шакаров А.Р., Мирзакулова Ш.Н., Есионова Е.В. Программная диагностика степени тяжести атопического дерматита у детей. // DGU 17865
5. Gulyamova, G., Mavlyanova, S., & Boboev, K.T. (2015). The role of a polymorphic variant of the tumor-α necrosis factor gene in the development of atopic dermatitis in the population of Uzbekistan. //KlinicheskayaDermatologiyaiVenerologiya, 14(4), 79–83. doi:10.17116/klinderma201514479-83
6. Williams H.C. Epidemiology of human atopic dermatitis – seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance // Vet Dermatol. 2013; 24 (1)

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК:616.5:616-006

КЎП МИҚДОРЛИ КЕНГ БУШКЕ-ЛЕВЕНШТЕЙН КОНДИЛОМАЛАРИ

У.Ю. САБИРОВ, К.А. ЮЛДАШЕВ, Ж.Р. ТУРДИЕВ

«Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази» ДУК

РЕЗЮМЕ

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ШИРОКИЕ КОНДИЛОМЫ БУШКЕ – ЛЕВЕНШТЕЙНА

У.Ю. Сабиров, К.А. Юлдашев, Ж.Р. Турдиев

В данной работе описан случай у 39 летнего больного с множественными широкими кондиломами Бушке – Левенштейна. При этом подчёркивается своеобразный эффект от проведённой терапии.

Ключевые слова: широкие кондиломы Бушке-Левенштейна, диагностика, клиника, лечение, лазеротерапия.

SUMMARY

MULTIPLE BROAD CONDYLOMAS OF BUSHKE-LEVENSHTEIN

U.Yu. Sabirov, K.A. Yuldashev, J.R. Turdiyev

This paper describes a case in a 39-year-old patient with multiple wide condylomas Buschke-Levenshtein. At the same time, the peculiar effect of the therapy is emphasized.

Keywords: Bushke-Levenshtein warts, diagnostics, clinic, treatment, laser therapy.

ХУЛОСА

КЎП МИҚДОРЛИ КЕНГ БУШКЕ – ЛЕВЕНШТЕЙН КОНДИЛОМАЛАРИ

У.Ю. Сабиров, К.А. Юлдашев, Ж.Р. Турдиев

Ушбу мақолада 39 ёшли беморда кам учрайдиган кенг ва кўп миқдордаги Бушке – Левенштейн кондиломалари ва уларни даволашда ўзига хос даволашдаги ютуқ ҳақида ёритилган.

Калит сўзлар: Бушке-Левенштейн кондиломалари, диагностика, клиника, даволаш, лазеротерапия.

Терининг вирусли жароҳатлари дерматология амалиётида тез-тез учраб турувчи жараён бўлиб, улардан энг кўп учрайдигани оддий «сўгал» ҳисобланади. Бу дерматозни одамда папилома чақирувчи вирус (ОПВ) асосий сабабчилариданлиги аниқланган [1].

Бу туркумдаги вирус – думалоқ кўринишда бўлиб, икки спирални ДНКси асосан 8000 жуфтдан иборат. Бу вируснинг ҳозирда фанда 70 тури мавжудлиги маълум [2].

Сўгалларнинг бир неча хили дерматологияда маълум бўлиб – оддий (вулгар), товон соҳасидаги, ясси ва аногенитал (ўткир учли кондилома) формаларидир.

ОПВ чақирган тошмалари юқори специфик хусусиятга эга бўлиб, эпидермисни турлича жароҳатлайди. Асосан оёқ, қўл, бошда, оғиз ва генитал аъзолар шиллиқ қаватларида, тўғри ичакда ҳам кўп учрайди. Баъзи турдаги вируслар бир хил соҳаларнинг терисини зарарласа, бошқалари шиллиқ қаватларни жароҳатлайди [2, 3].

Аногенитал вирусли жароҳатланишлар касаллик бошида ўткир учли кондиломалар кўринишида ҳосил бўлиб, патологик ўчоқларнинг вегетацияси туфайли ўчоқлар бир-бири билан қўшилишиб, катта-кенг кондиломаларни келтириб чиқаришади. Бу патологик жараёнлар – «Бушке-Левенштейн кенг кондиломалари» термини билан аталади [3, 4, 5].

Шулардан келиб чиқиб сабабини аниқлаш ниятида ва даволаш олиб бориш учун РИДВваКИАТ марказининг II бўлимига стационарда аниқлаш ва даволашга ётқизилган. Қабул бўлимида «Вирусли сўгал» ташхиси билан текшириш ва даволаниш учун шифохонага мурожаат қилган.

Бир мисолни келтирамиз

Биз томондан кенг, кўп миқдордаги Бушке-Левенштейн кондиломалари билан 39 ёшли бемор (Ч.М. касаллик тарихи №7270) касалликни аниқлаш ва даволаш мақсадида Дерматовенерология ва репродуктив бузилиш» бўлимига ётқизилди.

Бемор анамнезидан сўралганда ирсий ва наслий касалликларга мойиллиги аниқланмади. Инфекцион касалликлар билан бемор касалланмаган. Дори-дармон ва бошка моддаларга аллергик реакциялар кузатилмаган. Зарарли одатлари йўқ. Сўнгги 6 ой ичида хорижга чиқмаган, стоматолог кўригида бўлмаган. Донорлик ҳисобида турмайди.

Status localis: Теридаги патологик жараён тошмалари таркок ҳолатда бўлиб тана териси, аногенитал соҳаларда, қўл ва оёқларда кузатилган. Бу жойларда тошмалар-папулалар, тугунлар ва катта ўсмалардан иборат бўлиб, барчасининг юзалари ворсинкасимон «бўртиқ» ҳосилалар билан қопланган. Энг катта ўсма «оёқчаларда» осилиб турибди. Баъзиларининг асослари «конталаш» ҳолатда инфильтратлашган. Ушбу тошмалар мавжуд булган соҳаларда тери қизарган, яллиғланган ҳолатда, яъни яллиғланиш кучли ҳолатда сақланган. Белгиларнинг асосида вегетация кузатилиб, баъзилари йирингли «пардалар» билан қопланган.

Бемор Ч.М. 39 ёшли (касаллик тарихи №7270) РИДВваКИАТМ нинг «Дерматовенерология ва репродуктив бузилиш» бўлимида 6.12.22дан 20.12.2022 йилгача «Гигант ва кўп миқдорли Бушке – Левенштейн кондиломалари» ташхиси билан даволанган.

Бемор анамнези ўрганилганда қуйидагилар аниқланди: аногенитал ва ва танасининг барча сохаларида катта миқдордаги турли катталикдаги ўсмасимон ҳосилалар мавжуд. Бемор сўзига кўра ҳосилалар сувланишига, оғриқли кечишига ва қичишишига шикоят билдирди (см, .

Теридаги турли тошмалар дастлаб, аногенитал соҳадан бошланганлиги ва улар аста-секин катталашиб, миқдоран кўпая борган. Шу тошмалар сабабли турли дерматологлар ва иммунологлар томонидан даволаш муолажаларини олган. Улар томонидан қўлланилган дори-дармонларни эслай олмади. Бемор сўзига қараганда, юқорида ўтказилган даволаш муолажалари асносида теридаги тошмалар йўқолмай, миқдоран кўпайиб катталашган. Патологик жараён кузатилган баъзи соҳаларда гиперпигмент доғлар бўлиши, баъзиларининг усти атрофияланган, баъзиларида ворсинкасимон ўсиқлар мавжуд (*см. вклейку фото 6–8*).

Субъектив: оғриқ ва баъзан кучли қичишиш мавжуд.

Лаборатория текширув натижалари

1. Қоннинг умумий таҳлили (№650): гемоглобин – 121 г/л; эритроцитлар $4,3^{10}$ г/л; ранг кўрсаткич – 0,9; битта эритроцитдаги гемоглобин миқдори – 301 пг; гемотокрит (НСТ) – 38,1%; тромбоцитлар (РһТ) – 265×10^9/л; лейкоцитлар – $7,65\times10^9$/л; сегмент ядроли нейтрофиллар – 88,2%; эозонофиллар – 0,2%; моноцитлар – 2,8%; лимфоцитлар – 8,8%; эритроцитларнинг чиқиш тезлиги (ЭЧТ) – 20 мм/соат.

2. Теридаги патологик ўчоқнинг гистологик текшируви (16.12.2022 дан)

Препарат таърифи: биоптатда гиперкератоз, паракератоз, эпителиоцитлар вакуолизацияси, аконтолитик ўсишлар кузатилди. Шиллиқ қавати суст пластинка қон томирлар пролиферацияси, периваскуляр лимфогистиоцитар инфильтратлар, нейтрофиллар, фибробластлар билан таркибида кузатилди.

Хулоса: ушбу морфологик кўриниш қуйидаги ташхисга ўхшаш – вирусли сўгал.

3. Умумий IgE+ssDNa IgG ДНК денатурацияланган +αs-DNa IgG ДНК денатурацияланмаган (анализ №15200) (06.12.2022 й.) IgE – 100 ме/мл; ss Dna IgG ДНКга денатурацияланган – 22,3 ме/мл, ds-DNa IgG ДНКга денатурацияланган – 20,9 ме/мл.

4. Биоматериални текшириш таҳлили (№64) (06.12.2022 й.). Патологик ўчоқлардан олинган биоматериалларга қўтир канаси;

Тцанка ҳужайралари;

Эозонофиллар – 0%;

Боровский таначалари;

Нажасни гижжаларга Фоллеборн ва Калантарен усулларида текшириш натижалари – «манфий» кузатилди.

5. HIV-HCV-HBcAg-Syphilis Combo Wondfани қонда аниқлаш экспресс таҳлили натижалари: (06.12.2022 й.)

ОИТВ/ОИТС/ВИЧ- инфекция – манфий №594;

ВГС, антитана – манфий №594

ТР (Lues) – манфий №594

HBsAg-манфий №594

6. Дерматомикозга текшириш (ПИФ-микроскопия) 06.12.2022 дан-оғиз шиллиқ қавати ва гениталий терисидан патоген замбуруғлар аниқланмади.

7. Инструментал текширувлардан – УТТ: (06.12.2022 й. № 1051)
- буйракларда икки томонлама конгломератли тузлар мавжуд;
- жигар, ўт қопи, талоқ-жигарда ёғли гепатоз кўриниши, гепатомегалия, ўт қопида сурункали холецистит аниқланди.

8. Беморни Ўзбекистон ССВлигида тасдиқланган «Дерматовенерологик касалликларини диагностикаси ва даволаш стандартлари» (2021 й.) асосида қуйидагича даволаш ўтказилди:

1) Валавир 500.0 мг 2 табл. 3 маҳал ичишга. №10.

2) Sol. Cicloferoni 2.0 + Sol. Natriy xloridi 0,9% – 100.0 мл вена ичига томчилаб схема бўйича. №10.

3) Sol. Dicloberli 3.0 мл мушак орасига. №10.

4) Хлоргексидин, Фукорцин эритмалари – маҳаллий.

5) Лазеродеструкция (Co2 Re Candella).

Даволаниш ўтказилгач бемор ўз фаолиятини давом эттириш учун стационардан чиқарилди. Ҳозиргача беморда рецидив кузатилмади ва такроран мурожаат қилмади.

АДАБИЁТЛАР

1. Арипов С.С. Клиническая дерматология и венерология. – Т.: ООО «Xoris nashriyot», 2008. 346 бет.
2. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология. 2015. Болезни кожи. Инфекции передаваемые половым путем-5-е изд.перераб. – М: Деловой экспресс. 2016. С. 768.
3. Джеймс Е. Фитцпатрик, Джонс Элинг. Секркты дермптологии. – М., 1999. С. 511.
4. Crum C. Genital papillomaviruses and related neoplasms, diagnosis and classification. Mod. Pethol. 1994. Vol. 7(1). P. 138–145.
5. Syrjanen K.J. Human papillovirus in genital carsinogenesus. Sex. Transmidis. (Suppol 2); 1994. S86–89.

УДК: 616-007-053.1-07

СИНДРОМ ЭЛЕРСА-ДАНЛОСА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В ДЕРМАТОЛОГИИ

А.Б. РАХМАТОВ, С.Ш. БЕГИМКУЛОВ, И.А. САМАРХОДЖАЕВА

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

ХУЛОСА

ЭЛЕРС-ДАНЛОС СИНДРОМИ: ДЕРМАТОЛОГИЯДА КЛИНИК ҲОЛАТИ

А.Б. Рахматов, С.Ш. Бегимкулов, И.А. Самарходжаева

Ушбу мақолада коллаген синтезидаги нуқсон, хусусан, алфа1-коллаген III типи COL3AI генининг мутациясидан келиб чиққан бириктирувчи тўқима дисплазия билан тавсифланган ноёб генетик касаллик – Элерс-Данлос синдромининг клиник ҳолати келтирилган. Касаллик қон томирлари деворлари ва ички бўш органларнинг ўз-ўзидан ёрилиши туфайли беморларнинг юқори ўлими билан тавсифланади. 48 ёшли беморнинг клиник кузатуви тақдим этилади. Ташхис қўйиш учун гистологик текширув ва патогенетик клиник белгилар асос бўлди. Кузатиш натижалари диагностик клиник белгиларнинг минимал тўпламини қайта кўриб чиқиш мақсадга мувофиқлигини кўрсатади.

Калит сўзлар: Элерс-Данло синдроми, диагностикаси, клиникаси, даволаш.

SUMMARY

EHLERS-DANLOS SYNDROME: A CLINICAL CASE IN DERMATOLOGY

A.B. Rakhmatov, S.Sh. Begimkulov, I.A. Samarkhodzhaeva

His article presents a clinical case of a rare genetic disease – Ehlers-Danlos syndrome – characterized by connective tissue dysplasia caused by a defect in collagen synthesis, in particular a mutation in the alpha1-collagen gene of type III COL3AI. The disease is characterized by high mortality of patients due to spontaneous ruptures of the walls of blood vessels and hollow internal organs. A clinical observation of a 48-year-old patient is presented. The basis for the diagnosis was a histological examination and pathognomic clinical signs. The results of the observation indicate the expediency of revising the minimum set of diagnostic clinical signs.

Keywords: Ehlers-Danlos syndrome, diagnostic, clinic, treatment.

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ ЭЛЕРСА-ДАНЛОСА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В ДЕРМАТОЛОГИИ

А.Б. Рахматов, С.Ш. Бегимкулов, И.А. Самарходжаева

В данной статье представлен клинический случай редко встречающегося генетического заболевания – синдрома Элерса-Данлоса – характеризующийся дисплазией соединительной ткани, вызванной дефектом в синтезе коллагена, в частности мутацией в гене альфа1-коллагена IIIтипа COL3AI. Заболевание отличается высокой летальностью пациентов вследствие спонтанных разрывов стенок сосудов и полых внутренних органов. Представлено клиническое наблюдение пациентки 48 лет. Основанием для диагноза явилось гистологическое исследование и патогномические клинические признаки. Результаты наблюдения свидетельствуют о целесообразности пересмотра минимального набора диагностических клинических признаков.

Ключевые слова: синдром Элерса-Данлоса, диагностика, клиника, лечение.

Синдром Элерса-Данло (сЭД) – редкое (орфанное) гетерогенное заболевание, характеризующееся дисплазией соединительной ткани, хрупкостью кровеносных сосудов и вариабельностью клинической картины. В силу фенотипического сходства синдрома Элерса–Данло с другими болезнями соединительной ткани и вовлечения в патологический процесс многих органов и систем организма возникают существенные трудности в своевременности постановки диагноза. И как следствие с данным синдромом встречаются врачи различных специальностей, начиная от неонатологов, педиатров, терапевтов, хирургов, так называемых узких специалистов и, заканчивая геронтологами и патологоанатомами. Причем, нередки случаи, когда правильный диагноз впервые устанавливается посмертно [5–7]. В большинстве случаев заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Первая классификация сЭД с выделением классического, умеренного (варикозного) и васкулярного (артериального) типов была предложена A. Psick. Barbas в 1967 г. В дальнейшем она претерпевала неоднократные изменения, отражая этапы накапливаемых знаний. P. Beighton (1970) и V.A. McKusick (1972) выделили 11 типов сЭД. Позже, на Международном конгрессе по наследственным заболеваниям соединительной ткани (Берлин, 1986) была проведена формализация номенклатуры, и типы IX и XI расценили как самостоятельные нозологические формы, не относящиеся к сЭД [1]. Таким образом, было выделено 9 типов синдрома, где сосудистый тип обозначен IV типом – как самым тяжелым заболеванием. Далее, в 1997 г. обобщение клинического опыта на основе вновь полученных биохимических и молекулярно-генетических знаний позволило группе французских исследователей обновить классификацию с выделением 6 типов: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазия, дерматоспараксис. Данная классификация, более известная как Вильфраншские диагностические критерии, предполагает постановку диагноза сЭД на основании больших и малых диагностических критериев. Большие критерии имеют высокую диагностическую специфичность, где при наличии двух или более критериев выставляется клинический диагноз сЭД, который при возможности необходимо подтвердить лабораторно. Малые критерии обладают меньшей диагностической специфичностью и в отсутствие большого признака не являются достаточными для постановки диагноза. Их наличие позволяет предполагать определенный тип соединительнотканной дисплазии и указывает на необходимость наблюдения за пациентом [1–4].

В 2017 г. Международным консорциумом была предложена новая классификация сЭД, основанная на современных клинических и генетических данных. Выделены 13 типов в зависимости от основного молекулярного дефекта и особенностей патогенеза [1], в основе которого лежит повреждение структуры и функции коллагена фибриллярного белка, составляющего основу соединительной ткани организма.

В рассматриваемой классификации клинические проявления сЭД включают признаки, соответствующие большим и малым Вильфраншским диагностическим критериям, указывающим на системное поражение. Для постановки диагноза необходимо наличие двух и более больших диагностических критериев. Малые критерии самостоятельного диагностического значения не имеют [2].

Большие диагностические критерии:

1. Тонкая просвечивающая кожа с проступающим венозным рисунком.
2. Предрасположенность к сосудистым, кишечным и маточным разрывам или слабости.
3. Легкое образование синяков, ранимость и кровоточивость.
4. Характерные черты лица.

Малые диагностические критерии:

1. Преждевременное старение конечностей (акрогерия).
2. Гипермобильность преимущественно малых суставов (межфаланговых и пястно-фаланговых суставов кисти).
3. Разрыв сухожилий и мышц.
4. Эквиноварусная деформация стопы (косолапость).

5. Раннее варикозное расширение вен.

6. Артериовенозная каротидно-кавернозная фистула.

7. Пневмоторакс/пневмогемоторакс.

8. Ретракция (оседание) десен, их недоразвитие.

9. Отягощенный семейный анамнез, внезапная смерть близких родственников.

Сосудистый, или артериальный, кхимозный тип сЭД – самый тяжелый по клинической симптоматике, отличается повышенной летальностью и составляет около 5–8% всех случаев синдрома. Его частота 1:50 тыс. – 1:100 тыс. новорожденных [2, 3, 4], тип наследования – аутосомно-доминантный, крайне редко – аутосомно-рецессивный. Согласно классификации 2017 г. этот тип синдрома входит в группу А, объединяющую типы, связанные с нарушениями первичной структуры коллагена.

Особого внимания у больных с подозрением на сосудистый тип сЭД заслуживают некоторые внешние особенности пациентов, отличающие данное заболевание от других типов дисплазий. Характерным является изменение размеров и формы лица (дисморфия). Лицо из-за недостатка подкожно-жирового слоя выглядит истощенным с выступающими скулами и впалыми щеками, глаза – запавшими или выпуклыми, часто с темной пигментацией и тонкими телеангиэктазиями на веках. Нос тонкий, как и губы, края которой часто не определяются. Могут быть слегка оттопыренные уши. На коже лица и рук отмечаются признаки раннего старения, что позволило при описании использовать термин «акрогерия». Синдром может также проявляться без характерных черт акрогерии, что, по мнению ряда исследователей, затрудняет клиническую диагностику [3, 11]. Кожа аномально тонкая и бледная, гладкая, мягкая и бархатистая. Поскольку она очень прозрачная, то подкожные вены отчетливо видны, особенно на грудной клетке, плечах, иногда на животе, на нижней части спины при наклоне туловища вперед. Однако явной гиперэластичности кожи при сосудистом типе СЭД не отмечается, в отличие от классического и гипермобильного вариантов.

Этиология и патогенез. Сосудистый тип СЭД имеет аутосомно-доминантный тип наследования и связан с гетерозиготными мутациями в гене *COL3A1* на хромосоме 2q24.3-q31, что приводит к продукции дефектного α1-протеина проколлагена III типа [4, 8, 10–12]. Следствиями мутаций могут быть как структурный дефект, так и дефицит коллагена III типа. Генетический дефект коллагена III типа и его преимущественная представленность в коже, артериях, полых органах определяют локализацию и характер осложнений при сосудистом варианте СЭД – расслоение/разрыв артерий, перфорации кишечника и других полых органов [6, 13–16]. Коллаген III типа принадлежит к гомотримерным фи-бриллярным коллагенам. Он формируется при сочетании трех мономеров или α-цепей [15–19]. Коллаген синтезируется в форме предшественника – макромолекулы проколлагена. До появления во внеклеточном пространстве синтез α-цепей проколлагена происходит с помощью полирибосом гранулярного эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и комплекса Гольджи. Внеклеточное связывание трех спиралевидных полипептидных α1(III)-цепей, стабилизированных водородными связями, приводит к образованию фибрилл с их последующим созреванием в волокна III типа коллагена [3, 13, 20]. Последовательность аминокислот тройной спирали характеризуется повторами глицин – X-Y последовательностей, где X и Y часто являются, соответственно, аминокислотами пролином и гидроксипролином. Для того чтобы обеспечить правильное связывание α-мономеров, не должно быть перерывов в повторах глицин-X-Y триплетов, и длина тройной спирали должна оставаться одинаковой для каждой α-цепи [3, 20]. После сборки полипептидных цепей специфические молекулы пролина гидроксилируются. Недостаточное гидроксилирование пролина ведет к формированию нестабильных коллагеновых волокон. Для гидроксилирования необходимы различные кофакторы и присутствие ряда веществ (O_2, Fe2+, витамин С, α-кетоглутарат). Механизмами, через которые реализуется действие мутации, являются нарушение биосинтеза и фибриллогенеза коллагена, нарушение взаимоотношений с компонентами межклеточного матрикса (протеогликанами и эластином), изменения фибробластов и гладкомышечных клеток, включение иммунных реакций с участием макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток [13, 10].

В последние годы проводится активный поиск биомаркеров заболевания среди показателей, сопряженных с ведущими механизмами патологии. Значительное число исследований посвящено уточнению роли трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) при наследственных заболеваниях соединительной ткани. Выявлено повышение уровня данного плейотропного цитокина при сосудистом типе СЭД [20–21]. Предполагается, что в условиях дефицита коллагена III TGF-β стимулирует деградацию ЭКМ в первую очередь благодаря повышению экспрессии генов матричных металлопротеиназ, что приводит к протеолитической деструкции ЭКМ. Не исключается, что повышение уровня TGF-β является компенсаторным по отношению к дефекту коллагена III [16–18]. С этим согласуется и уточненная K.T. Ong с соавторами (2010) роль TGF-β1 и TGF-β2 в синтезе коллагена, а также роль TGF-β3 в организации рубцовой ткани, что позволяет расценивать повышение TGF-β в качестве физиологического ответа организма на нарушения синтеза коллагена

и текущие репаративные процессы в коже или артериальной стенке.

Таким образом, редкость патологии, трудности постановки диагноза, ограниченное число клинических описаний с молекулярно-генетической верификацией дискриминируют возможности системного анализа синдрома, что требует детального рассмотрения каждого клинического случая сЭД в практике. С этой целью приводим собственное наблюдение клинического случая синдрома Элерса-Данлоса.

Приводим наш пример

Пациентка Д., 1974 г.р., обратилась в консультативную поликлинику РСНПМЦДиК с жалобами на повышенную растяжимость кожи и гиперподвижность мелких суставов кистей; высыпания на коже лица, рук и ног, сопровождающиеся зудом, жжением и чувством жара; общую слабость, снижение аппетита, периодические боли в животе, умеренные боли и отечность в III фаланговом суставе правой кисти; умеренную болезненность в коленных суставах обеих ног.

Из anamnesis morbi., считает себя больной с детства, когда первые высыпания начали появляться на коже ног в области голени при каждой травматизации. По истечению времени кратность и распространенность высыпаний увеличивались с локализацией на коже разгибательной и сгибательной поверхности кистей, предплечья, голени обеих рук и ног. Начало заболевания ни с чем не связывает, к врачам не обращалась. Получала хиджамо-терапию, после которого отмечалось ухудшение общего состояния (*см. вклейку фото 9*).

Эпид. анамнез. *З*а последние 6 месяцев парентеральных инъекций, хирургических и стоматологических вмешательств не проводились. Заболевания как туберкулез, венерические заболевания, онкопатология, ВИЧ и сахарный диабет отрицает. В контакте с инфекционным больными не была. Гемотрансфузии в виде переливаний крови, ее компонентов и кровозаменителей в анамнезе исключает.

Anamnesis vitae. Больная росла и развивалась соответственно возрасту. Жилищно-бытовые условия удовлетворительные. Mensis-нет, начало климактерического периода с 49 лет. Перенесенные заболевания: ОРВИ, ОРЗ, операция по удалению миомы. От Covid-19 не вакцинирована. Аллергические реакции на лекарственные препараты и пищевые продукты отрицает. Наследственность не отягощена, за исключением присутствия фактора близкородственного брака у родителей. Вредных привычек нет.

Status praesens без патологических изменений.

Status localis. Кожно-патологический процесс распространенный, симметричный, воспалительного характера. Очаги поражения локализуются на коже кистей обеих рук, разгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов, в области задней поверхности голени в виде плотных, одиночных и множественных мелких и крупных узелков. Кожа на ощупь мягкая и податливая, собирается в крупные складки и характеризуется повышенной растяжимостью. Отмечается гиперподвижность суставов кистей рук. На коже в области щек отмечается разлитая застойная гиперемированная эритема ярко-розового цвета и, множественные телеангиэктазии с «захватом» области крыльев носа. На высыпаниях отсутствуют волосы, снижена секреция сальных и потовых желёз, ослаблена кожная чувствительность, присутствует ощущение парестезии. Ногтевые пластинки кистей и стоп без изменений. Субъективно на коже лица – зуд, жжение и приливы тепла (*см. вклейку фото 10*).

Лабораторные исследования

ОАК – без патологических изменений;

ОАМ – кристаллоурия в виде солей трипильфосфора;

Копрология – признаки креатореи и нарушения пищеварения в тонком кишечнике;

Биохимические параметры крови – признаки печеночной гиперферментемии (в 2,4 раза от нормы) с коэффициентом де Ритиса 0,39 умеренной гиперхолестеринемии и повышенных значений С-реактивного белка (CRP и hsCRP);

Маркеры аутоиммунных процессов (IgG ds-DNA и ssDNA) повышены в 1,2–1,6 раза;

Реакция микропреципитации (РМП) с инактивированной сывороткой – отрицательно;

Время свертывания крови по Сухареву – признаки гипокоагуляции;

Инфекционные агенты – ВГВ, ВГС, ВИЧ не выявлены;

Ревмопроба – отрицательна;

Генотипирование – ПЦР-RT на HLA-B27 – аллель HLA-B27 не обнаружен.

Инструментальное обследование

УЗИ печени, желчного пузыря, селезёнки. Эхопризнаки диффузных изменений паренхимы печени по типу жирового гепатоза, гепотомегалия, признаки хронического застойного холецистита.

УЗИ почек. Эхопризнаки конгломератных солей в ЧЛС обеих почек, гидрокаликоза левой почки.

Консультация озонотерапевта. Противопоказаний к иньекционной озонотерапии не выявлено.

Консультация терапевта. ГБ3, АГ2 Риск 3. I.11, Хронический гепатоз печени К76, Хронический холецистит К81.1, Мочекаменный диатез N20, Гиперхолестеринемия Е78.

Консультация д.м.н., профес. Рахматова А.Б. – Диагноз: Гиперэластическая кожа (Синдром Эларса Данло). Q79.6.

Рекомендовано: дезинтоксикационная и гепатотропная терапия, Таб Трентал 100 мг по 1×3 раза в день в течение 1 месяца. Консультация ревматолога и генетика. Рассмотрение ВТЭК.

Гистология – В биоптате с кожи руки отмечается незначительный гиперкератоз местами эпидермальные отростки сглажены, в базальном слое определяется неравномерное распределение пигмента. В сосочковом слое дермы уменьшение и фрагментация коллагеновых волокон количество фибробластов уменьшено, разрастание эластических волокон, пролиферация сосудов, вокруг них отмечается лимфогистиоцитарная инфильтрация с содержанием фибробластов, в сетчатом слое дермы коллагеновые волокна с признаками фиброза; придатки кожи не определяются._____ подобная морфологическая картина более соответствует диагнозу: Гиперэластическая кожа.

На основании данных анамнеза, клинического обследования, лабораторных и инструментальных исследований был выставлен основной диагноз:

Гиперэластическая кожа (Синдром Эларса-Данлоса) Q79.6

Сопутствующий: Розовые угри. I степени L71, ГБ3 АГ2 Риск 3. I11, Хронический гепатоз печени К76, Хронический холецистит К81.1, Мочекаменный диатез N20, Гиперхолестеринемия. Е 78.

Лечение в стационаре.

Режим полупостельный.

Антибактериальная терапия;

Дезинтоксикационная терапия;

Препараты улучшающие микробиоценоз;

Седативная терапия;

Гепатопротекторная терапия;

Местное лечение – увлажняющие мази и крем содержащий вит В5;

Физиотерапевтическое лечение: Общая UVB терапия, солодковые ванны, УЗТ-терапия;

Озонотерапия инъекционная.

Состояние пациента при выписке с улучшением. Кожно-патологический процесс на фоне проводимой терапии в динамике характеризовался отсутствием субъективных ощущений, новых высыпаний, побледнением эритематозно-гиперпигментных пятен, папул и, лихенификацией в стадии рассасывания. После начала терапии высыпания начинали активно разрешаться, появления новых высыпаний не отмечалось. Назначенную терапию пациентка переносила хорошо, побочных эффектов не отмечалось. Продолжается динамическое наблюдение за пациенткой.

Таким образом, диагноз был поставлен на основании гистологического исследования и характерной клинической картины. Указанные препараты принимают сочетанными курсами 2–3 раза в год продолжительностью 1–1,5 мес. Прогноз зависит от типа и тяжести заболевания,серьезнее при классическом (вследствие артропатий) и сосудистом (вследствие кровотечений и разрывов сосудов) типах.

Заключение. Синдром Эларса-Данло является редко встречающимся тяжелым заболеванием во врачебной практике, что диктует необходимость обсуждения данного заболевания среди врачей различных специальностей с целью совершенствования диагностики, своевременного назначения патогенетической терапии и улучшения качества жизни данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф., и др.Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации // Педиатр. 2016. Т. 7. № 2. С. 5–39. [Abbakumova L.N., Arsentev V.G., Gnusaev S.F., et al. Multifactorialand hereditary connective tissue disorders in children.Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian-guidelines. Pediatrician (St. Petersburg). 2016; 7(2):5-39. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED725-39.

2. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. – С-Пб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia: guidelines for doctors. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2009. (In Russ.)].
3. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Ч. 2 // Вопросы детской диетологии. 2017. Т. 5. № 3. С. 53–79. [Polyorganic disorders in dysplasia of connective tissue in children. Diagnostic algorithms. Managementtactics. Russian guidelines. Part 2. Problems of pediatric nutritiology. 2017. 15(3). P. 53–79. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1727-5784–2017-3-53-79.
4. Alazami A.M., Al-Qattan S.M., Faqeih E., et al. Expand-ing the clinical and genetic heterogeneity of hereditary disorders of connective tissue. Hum Genet. 2016;135(5):525-540. doi: 10.1007/s00439-016-1660-z.
5. Beighton P., Paepe A.D., Steinmann B., et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. Am J Med Genet. 1998; 77(1):31-37. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19980428)77:1<31: aidajmg 8>3.0.co; 2-o.
6. Malfait F., Francomano C., Byers P., et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017; 175(1):8-26. doi:10.1002/ajmg.c.31552.
7. Singh R.R., Luthra R., Routbort M.J., et al. Implementation of next generation sequencing in clinical molecular diagnostic laboratories: advantages, challenges and potential. Expert Rev Precis Med Drug Dev. 2016;1(1): 109–120. doi: 10.1080/23808993.2015.1120401.
8. Weerakkody RA, Vandrovcova J, Kanonidou C, et al. Targeted next-generation sequencing makes new molecular diagnoses and expands genotype-phe- notype relationship in Ehlers-Danlos syndrome. Genet Med. 2016; 18(11):1119–1127. doi: 10.1038/gim.2016.14.
9. North K.N., Whiteman D.A., Pepin M.G. et al. Cerebrovascular complications in Ehlers-Danlos syndrome type IV. Ann. Neurol. 1995; 38(6): 960–964. DOI:10.1002/ana.410380620 PMID:8526472.
10. Emanuel B.S., Cannizzaro L.A., Seyer J.M. et al. Human α1 (III) and α2 (V) procollagen genes are located on the long arm of chromo- some 2. Proc. Natl. Acad. Sci. 1985; 82: 3385–3389. DOI:10.1073/ pnas.82.10.3385 PMID: 3858826.
11. Pope F.M., Nicholls A.C., Jones P.M. et al. EDS IV (acrogeria): new autosomal dominant and recessive types. J. R. Soc. Med. 1980; 73(3): 180–186. PMID:7230200.
12. Schwarze U., Goldstein J.A., Byers P.H. Splicing defects in the CO- L3A1 gene: marked preference for 5' (donor) spice-site mutations in patients with exon-skipping mutations and Ehlers-Danlos syndrome typeIV. Am. J. Hum. Genet. 1997. 61: 1276–1286. OI:10.1086/301641 PMID:9399899.
13. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). – М.: «Медицина», 1981.
14. Layman D.L., Epstein E.H. Jr., Dodson R.F. et al. Biosynthesis of type I and III collagens by cultured smooth muscle cells from human aorta. Proc. Natl. Acad. Sci. 1977; 74(2): 671–675. DOI:10.1073/ pnas.74.2.671 PMID:322138.
15. Liu X., Wu H., Byrne M. et al. Type III collagen is crucial for collagen I fibrillogenesis and for normal cardiovascular development (gene targetingy Ehlers–Danlos syndrome type IV aortic rupture). Proc. Natl. Acad. Sci. 1997. Vol. 94. P. 1852–1856. DOI:10.1073/pnas.94.5.1852 PMID:9050868.
16. Pope F. M., Martin G.R., Lichtenstein J.R. et al. Patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV lack type III collagen. Proc. Natl. Acad. Sci. 1975. Vol. 72. P. 1314–1316. DOI:10.1073/pnas.72.4.1314 PMID:1055406.
17. Byers P.H., Holbrook K.A., McGillivray B. et al. Clinical and ul- trastructural heterogeneity of type IV Ehlers-Danlos syndrome. Hum. Genet. 1979. Vol. 47(2): 141–150. DOI:10.1007/bf00273196 PMID:437782.
18. Dalgleish R. The Human Collagen Mutation Database 1998. Nucleic. Acids. Res. 1998. Vol. 26(1). P. 253–255. DOI:10.1093/nar/26.1.253 PMID:939984.
19. Kuivaniemi H., Tromp G., Prockop D.J. Mutations in fibrillar collagens (types I, II, III, and XI), fibril-associated collagen (type IX), and network-forming collagen (type X) cause a spectrum of diseases of bone, cartilage, and blood vessels. Hum. Mutat. 1997. Vol. 9. P. 300–315. DOI:10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:4<300::AID-HUMU2>3.0. CO; 2-9 PMID:9101290.
20. Хэм А., Кормак Д. Гистология, том 2. – М.: «Мир», 1983.
21. Frank M., Albuisson J., Ranque B. et al. The type of variants at the COL3A1 gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers–Danlos syndrome. European Journal of Human Genetics. 2015. Vol. 32. P. 1–8. DOI:10.1038/ejhg.2015.32 PMID:25758994.

УДК: 616.12-008.1:616.98:578.834.1:681.3

СЛУЧАЙ МИКОЗА СТОП У БОЛЬНОЙ В РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ЭТАПЕ ПОСЛЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

М.И. АБДУЛЛАЕВ, Д.Ж. НАБИЕВА, Н.Н. АХМЕДГАЛИЕВА

ТашПМИ кафедра дерматовенерологии и СПИДа,
Межрайонный кожно-венерологический диспансер №8. г. Ташкента

ХУЛОСА

COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРНИНГ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОСҚИЧИДА ОЁҚ МИКОЗИНИНГ ЎЗИГА ХОС КЕЧИШИ

Қуйидаги маълумотларда COVID-19 билан касалланган беморлар орасида оёқ микозининг ўзига хос кечиши, фаоллик даражаси, клиник ва иммунологик ҳолати ва унга таъсир қиладиган даво чоралари келтирилган. Мақолада иммунологик давони мақсадли қўллаш чора-тадбирлари келтириб ўтилган.

Калит сўзлар: COVID-19, иммунологик даво, оёқ микози, даволаш самарадорлиги.

SUMMARY

CASE OF FOOT MYCOSIS IN PATIENT IN THE REHABILITATION STAGE AFTER COVID-19

The data presented below shows the features of the course of foot mycosis, the level of activity, the clinical and immunological status and therapeutic management that affect it in patients with COVID-19. The article describes managements for purposeful use of immunological treatment.

Keywords: COVID-19, immunological treatment, foot mycosis, treatment effectiveness.

РЕЗЮМЕ

СЛУЧАЙ МИКОЗА СТОП У БОЛЬНОЙ В РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ЭТАПЕ ПОСЛЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Представленные ниже данные показывают особенности течения микоза стопы, уровень активности, клинико-иммунологический статус и лечебные мероприятия, воздействующие на него, у пациентов с COVID-19. В статье описаны мероприятия по целенаправленному применению иммунологического лечения.

Ключевые слова: COVID-19, иммунологическое лечение, микоз стоп, эффективность лечения.

Микозы стоп и онихомикозы считаются наиболее распространенными заболеваниями среди дерматомикозов, микозами стоп болеют 10–20% взрослого населения, мужчины в 2 раза чаще, чем женщины, пожилые люди чаще, чем молодежь. В возрасте старше 70 лет микоз стоп регистрируется у каждого второго пациента. В настоящее время микозы стоп нередко выявляют у детей [1]. Заболевание регистрируется почти во всех странах мира [2]. Для развития этих дерматомикозов наиболее характерны особенные экзогенные и эндогенные факторы, такие как иммунодепрессия, метаболический синдром, в том числе сахарный диабет, ношение неправильной и неудобной обуви, эволюция патогенных и условно-патогенных грибов, миграция населения, изменение режима питания, низкий культурный уровень населения.Проникновению грибов в кожу способствуют ссадины, трещины в межпальцевых складках, обусловленные потертостью, потливостью или сухостью кожи, плохим высушиванием после водных процедур, узостью межпальцевых складок, плоскостопием, расстройством кровообращения при сосудистых заболеваниях конечностей и др [3].

Многочисленными исследованиями у больных COVID-19 выявлены существенные нарушении в системе иммунитета.С увеличением числа больных клиническая характеристика COVID-19 становится более четкой,

появляются описания новых симптомов болезни. В последнее время появилось достаточное количество описаний различных кожных проявлений COVID-19, которые характеризуются большой гетерогенностью [4]. Сам механизм развития кожных высыпаний у больных COVID-19 сегодня остается загадкой, однако уже были выдвинуты гипотезы о наличии у них гиперактивного иммунного ответа, активации системы комплемента и микрососудистого повреждения. Кожа является первичной мишенью при различных им-

мунных реакциях и участвует в развитии как системных, так локальных иммунных ответов.

Везикулярные высыпания часто появляются в самом начале болезни, а акральныевезикуло-пустулезные элементы – сравнительно поздно. Остальные кожные проявления могут развиваться на протяжении всего заболевания [5]. Кожная сыпь может выступать в качестве проявлений ряда грибковых (эпидермофитии), бактериальных (стафилококковые инфекции кожи,) и вирусных инфекций (энтеровирусные инфекции, простой герпес, опоясывающий лишай, ветряная оспа) [6].

Пандемиякоронавируса привела к вспышкам различных грибковых заболеваний во всех странах, в том числе и в нашей стране. В эпоху новой коронавирусной инфекции количество больных тяжелыми микозами увеличилось. Это связано с несколькими обстоятельствами. Первое – сама тяжелая коронавирусная инфекция. Тяжелая коронавирусная инфекция характеризуется мощной иммуносупрессией, причем нарушением не только системных, но и местных механизмов иммунной защиты. Ситуацию усугубляет очень широкое применение системныхглюкокортикостероидов и биологических иммуносупрессоров. Их применение негативно влияет на системную иммунную защиту. Они подавляют иммуннқе реакции и могут спровоцировать микозы. Надо понимать что такая проблема существует.

Пристальное внимание ученых обращено на проблему микозов стоп с поражением ногтевых пластинок, которое наблюдается у 20–55% больных микозами, особенно среди жителей городов, лиц пожилого и старческого возраста. Такие микозы трудно поддаются лечению, склонны к рецедивированию [7].

Грибковые заболевания кожи, вызываемые дерматофитами, определяются рядом факторов: патогенностью и вирулентностью возбудителя, иммунным статусом организма человека. Последнее оказывает серьезное влияние назаражению и течение болезни.

Помимо особенностей возбудителя (вида гриба, его патогенности и вирулентности), важное значение для развития грибковых заболеваний имеет нарушение защитных сил организма человека против грибковой инфекции. В настоящее время выделяют неиммунные и иммунные механизмы защиты от внедрения патогенных грибов [8].

Несмотря на большое количество больных микозом стоп, интервал временем между началом заболевания и временем обращения к врачу все же остается длительным. Это затрудняет раннее выявление заболевания и раннее начало лечения, что приводит к дальнейшему снижению иммунного статуса. Коронавирусная инфекция, в свою очередь, усугубляет состояние и приводит к развитию осложненных форм заболевания, затрудняющих их лечение.

Приводим наш пример

Больная Н.Х. 1960 г.р. обратилась МКВД №8 Яшнабадского района с жалобами на высыпания на кожи стоп, межпальцевых складках.

Anamnesismorbi: считает себя больной в течении 4-х месяцев. Причину развития связывает с перенесенной коронавирусной инфекцией. В августе 2022 г. получила стационарное лечение в частной клинике с диагнозом: Коронавирусная (COVID-19) инфекция, средней степени тяжести. Двухсторонняя внебольничная интерстициальная пневмония. ДН II ст. Ожирение III–IV ст.

После стационарного лечения больную беспокоила общая слабость, быстрая утомляемость.

Через 2 месяца после короновирусной инфекции у больной на кожи стопах появились высыпания. По назначению участкового врача поликлиники больная получила лечение в виде таблетки «Супрастин» и крема «Дермовейт». Кожный процесспродолжал распространяться и женщина обратилась в МКВД №8.

Anamnesismorbi: больнаяросла и развивалась в удовлетворительных условиях исоответственно возрасту. Перенесенные заболевания: ОРВИ, COVID-19.

Statuspraesensobjectivus: общее состояние удовлетворительное, сознаниеясное,положение активное. Телосложение правильное, конституция гиперстеническая. Подкожно-жировая клетчатка развита хорошо. Костно-мышечная система без видимых деформаций. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны. В легких везикулярное дыхание, хриповнет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, АД – 140/90 мм.рт.ст., пульс – 88 уд. мин. Язык влажный,слегка обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень иселезенка не увеличены. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Диурезсвободный, регулярный. Сон и аппетит сохранены. Нервная система лабильная (*см. вклейку фото 11*).

Statuslocalis: КПП носит хронический, симметричный, распространенный, воспалительный характер и локализуется на кожи обоих стоп. Кожа стоп сухая, желтого цвета, выражены кожные борозды, отмечается выраженное муковидное шелушение. В области пяток отмечается наличие трещин сопровождающийся болезненностью при ходьбе. На коже обеих боковых поверхностей стоп отмечается наличие эрозивных высыпаний покрытых геморрагическими, в не-

которых местах гнойными корочками. В области межпальцевых промежутков стопы отмечается наличие опрелости и трещины в глубине складки. Придатки кожи: кожа в/ч головы и ногтевые пластинки в процесс не вовлечены. Дермографизм: розовый. Субъективно отмечается зуд, жжение.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови: Hb – 110 г/л; эритроциты – 3,7; ЦП – 0,7; лейкоциты – 8,2; сегментоядерные – 51,3%; ЭОЗ – 4%; лимфоциты – 58,2%; тромбоциты – 240%; СОЭ – 17 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 72 г/л; общий билирубин – 8,6 ммоль/л, связ. – 2,0 ммоль/л, своб. – 6,2 ммоль/л; глюкоза – 9,7 ммоль/л; мочевина – 7,8 ммоль/л.

Анализ мочи: количество – 30 мл; соломенно-желтая; эпителий – 5–6/1; лейкоциты – 6–7/1; соли–фосфаты – (3+).

Анализ кала: без патологии.

ИФА на ВИЧ: отрицательный.

УЗИ внутренних органов: Жировой гепатоз печени II ст. Хронический холецистопанкреатит.

Больная была напрвлена на консультацию эндокринолога. При осмотреэндокринолога выявлены следующие сопутствующие заболевания: сахарный диабет II тип, средней тяжести. Ожирение III ст.

Лечение: Тербинафин 250 мг по 1 табл. 1 р/д. №28, Оксиматрин по 1 капсуле 3 р/д 1 месяц, наружно обработать пораженные участки кожи с 3% спиртовым раствором йода 10 дней, нанесение 1% крема Тербинафин 2 р/д. в течении 3-х месяцев.

Со стороны эндокринолога больной было назначено Метформин 1000 мг по 1 табл. 2 р/д постоянно.

От полученной терапии отмечено рассасывание элементов. Больная оставлена под наблюдением врача МКВД №8 и эндокринолога и поликлинике по месту жительства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соколова Т.В., Малярчук А.П., Малярчук Т.А. «Клиническая дерматология и венерология» №5, 2013. Медицинский институт усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО МГУПП.
2. Скрипкина Ю.К. Кожные и венерические болезни. 1995. Т. 1. С. 301.
3. Кубанова А.А., Кубанов А.А, Новоселов В.С., Дубенский В.В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных микозами кистей, стоп и туловища. – М., 2015. С. 275.
4. Дворянкова Е.В., Корсунская И.М., Славянская Т.А. Кожные проявления COVID-19. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. № 25(1). С. 9–15. DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-9-15.
5. Дворянкова Е.В., Корсунская И.М., Славянская Т.А. Кожные проявления COVID-19. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. № 25(1). С. 9–15. DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-9-15.
6. Дворников А.С., Силин А.А., Гайдина Т.А. и др. Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). Архив внутренней медицины. 2020; 10 (6): 422–9. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429.
7. Elgart G.W., Basak S., Ghosh D., Mukherjee M.J. Подкожные глубокие микозы. Вестник последипломного медицинского образования. 2015 №1 С. 47–48; A short study on superficial mycoses with evaluation of topical antifungal agents in a tertiary care hospital. Mycopathol. research. 2013. Vol. 51(2). P. 301–305.
8. Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи. – Санкт-Петербург. 2000. С. 18.

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 КСЕРОДЕРМАНИНГ КЛИНИК ҲОЛАТИ

Ш.З. Мавлянова, А.И. Исмагилов, М.С. Мутавалиев, Ш.Т. Ганиева, О.В. Соаткулова

Мақолада доғли ксеродерма касаллигини илмий мақолалардан олинган клиникаси ва касалликнинг 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.

Keywords: 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 мес 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, гипер-

кератоза 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 наш пример

Пациент С.А., 2019 г., жительница 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 – $3,7 \times 10^{12}$/л, тромбоциты – 324, лейкоциты – $6,9 \times 10^{9}$/л, эозинофилы – 5%, моноциты – 5%, лимфоциты – 47,4%, СОЭ – 6 мм/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: Эхопризнаки 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. С. 114.
3. Гаджимуратов М.Н., Алиева М.Г., Мамашева Г.Д., Гаджимурадова К.М., Пигментная ксеродерма и венерология. 2019. № 18(4). С. 442–449.
4. Скрипкина Ю.К. Пигментная ксеродерма // Кожные и венерические болезни. – 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 xeroderma-pigmentosum 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. 8654–8664.
7. Бутов Ю.С., Потекаев Н.Н и др. Дерматовенерология: руководство для врачей – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017.

УДК: 616.516-07-08-036

СЛУЧАЙ АТРОФИЧЕСКОЙ ФОРМЫ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

А.Ш. ИНОЯТОВ, М.М. ДЖАББАРОВ, А.Б. РАХМАТОВ Н.А. МУСТАНОВ

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

ХУЛОСА

ҚИЗИЛ ЯССИ ТЕМИРАТКИНИНГ АТРОФИК ШАКЛИ ҲОЛАТИ

А.Ш. Иноятов, М.М. Джаббаров, А.Б. Рахматов, Н.А. Мустанов

Склеродермия ташхиси билан узоқ йиллар давомида даволаниб келган, лекин у аслида қизил ясси темираткининг атипик (атрофик) шакли билан оғриган бемор ҳолати келтириб ўтилмоқда. Ушбу дерматоз терапиясида плацента экстрактини қўллаш бўйича асослаш келтирди.

Калит сўзлар: қизил ясси темиратки, клиник шакллар, диагностика, даволаш, прогноз.

SUMMARY

A CASE OF ATROPHIC FORM OF LICHEN PLANUS

A.Sh. Inoytov, M.M. Djabbarov, A.B. Rakhmatov, N.A. Mustanov

The article presents a clinical case of an atypical (atrophic) form of lichen planus, when the patient was treated for scleroderma for many years. The rationale for the use of placental extract in the treatment of this form of dermatosis is also given.

Keywords: lichen planus, clinical forms, diagnosis, treatment, prognosis.

РЕЗЮМЕ

СЛУЧАЙ АТРОФИЧЕСКОЙ ФОРМЫ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

А.Ш. Иноятов, М.М. Джаббаров, А.Б. Рахматов, Н.А. Мустанов

Приводится клинический случай атипичной (атрофической) формы красного плоского лишая, когда многие годы пациента лечили от склеродермии. Дано обоснование применения экстракта плаценты в терапии данной формы дерматоза.

Ключевые слова: красный плоский лишай, клинические формы, диагностика, лечение, прогноз.

Красный плоский лишай (КПЛ) относится к распространенным хроническим дерматозам, когда в общей структуре дерматологических заболеваний это болезнь составляет около 1,5%, причем среди заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) – около 40% [1, 3, 5, 8, 9].

Этиология и патогенез КПЛ окончательно не установлены. В настоящее время обсуждаются разные механизмы возникновения дерматоза [2, 5, 7]. Не вызывает сомнений тот факт, что развитие КПЛ обусловлено изменениями генома клеток эпидермиса и как следствие определенными нарушениями их созревания и дифференцировки. Важную роль отводят генетической предрасположенности. Важную роль в патогенезе КПЛ отводят цитотоксическим реакциям в базальном слое эпидермиса, где выявляется большое количество клеток Лангерганса, причем они находятся в многослойном плоском эпителии и являются антигенпрезентирующими клетками для Т-лимфоцитов. Вместе с кератиноцитами клетки Лангерганса при контакте с антигенами усиленно продуцируют интерлейкин-1 (ИЛ-1), который в свою очередь стимулирует выработку Т-лимфоцитами ИЛ-2 и включает так называемый интерлейкиновый каскад: активируется выработка ИЛ-4, ИЛ-5, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α). В очагах поражения обнаруживают инфильтрат Th1 и Th2-клеток, которые способствуют разрушению кератиноцитов, а последние, в свою очередь, способны продуцировать провоспалительные цитокины [2, 5, 7, 12].

В доступной литературе имеются сообщения о клиническом течении классической (полигональные папулы, красно-синюшного цвета, блестящие, с пупковидным вдавлением и появлением сетки Уикхема при смазывании поверхности очагов, зуд и излюбленная локализация высыпаний) и атипичной (веррукозная, пемфигоидная, атрофическая, пигментная и др.) формах КПЛ, причем именно при последних допускаются диагностические ошибки и применяется нерациональное лечение, которое, в большинстве случаев, приводит к ухудшению клинического течения рассматриваемого дерматоза [1, 4, 6, 10, 11].

Приводим наш пример

Пациент Абидов Ш.А., 2001 г.р. житель Сырдарьинской области, поступил в отделение дерматомикологии 03.02.2023 г. с жалобами на наличие распространенных высыпаний на коже левой нижней конечности, которые сопровождаются интенсивным зудом кожи.

Anamnesis morbi: считает себя больным в течение последних 5 лет, когда стали появляться высыпания, сопровождающиеся мучительным зудом кожи. В начале заболевания выставлялся по месту жительства диагноз контактного дерматита и проводилось соответствующее лечение, хотя, со слов больного, никакого положительного результата не отмечалось. Постепенно элементы стали сливаться в единые бляшечные образования, в центральной части которых стала появляться атрофия (западение кожи). При обращении в областной кожно-венерологический диспансер пациенту без гистологического исследования был выставлен диагноз склеродермии, основываясь на клиническом признаке заболевания, как атрофия кожи (со слов больного в этих участках кожи никогда не уплотнялась и не рубцевалась). Долгое время пациент наблюдался с диагнозом склеродермия, получал амбулаторное и стационарное лечение, согласно имеющимся Стандартам. В начале февраля 2023 г. был отправлен по ордеру на лечение в клинику РСНПМЦДВиК МЗ РУз.

Anamnesis vitae: родился 20.07.2001 г. в Сырдарьинском районе Сырдарьинской области в семье фермеров. Рос и развивался в удовлетворительных условиях. Имеет среднее образование. От своих сверстников не отставал. В детстве переболел детскими инфекциями. Наследственность не отягощена. Вредных привычек не имеет. Аллергические реакции ранее не наблюдались.

Status praesens: общее состояние удовлетворительное, жалоб со стороны внутренних органов не предъявляет. Артериальное давление в пределах возрастной нормы. Мочеиспускание свободное и безболезненное. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон.

Status localis: патологический процесс носит ограниченный характер и располагается на коже левого бедра (унилатерально). Первичным элементов являются полигональные папулы, местами слившиеся между собой с образованием бляшечных элементов. Окраска высыпаний имеет синюшно-красный цвет. Шелушение на очагах поражения отсутствует. При смазывании растительным маслом отдельных участков выявляется сетчатый рисунок (сетка Уикхема). Выявляются отдельные папулезные элементы, в центральной части которых выявляется пупковидное вдавление. В центральной части бляшечных элементов отмечаются участки атрофии кожи. Дермографизм – розовый. Чувствительность в очагах поражения сохранена. Со стороны придатков кожи (волосы и ногти) патологических изменений не выявлено, за исключением одной ногтевой пластинки, на которой выявлен птеригиум *(см вклейку фото 13)*.

Результаты гистологического исследования (№1543 от 08.02.2023 г.): явления гиперкератоза, местами отслойка рогового слоя, зернистый слой равномерно утолщен, неравномерный акантоз, вакуольная дистрофия клеток базального слоя, местами дермато-эпидермальная граница размыта клетками инфильтрата. В верхней трети дермы незначительный отек, отмечается отложение меланофоров и пигмента, определяется лимфоцитарная инфильтрация, плотно прилегающая к эпидермису, с проникновением клеток инфильтрата в эпидермис, коллагеновые волокна набухшие и фиброзно изменены, придатки кожи не определяются.

Заключение: красный плоский лишай (атрофически-рубцовая форма).

Лабораторные исследования

Общих анализов крови и мочи патологических изменений не выявлено. Данные биохимических показателей (сахар, билирубин и др.) находились в пределах физиологических норм. Содержание IgE в ИФА-исследовании составляло 200 МЕ/мл; антинуклеарные антитела к IgG составляли: ds-DNA – 22,6 пг/мл и ss-DNA – 20,3 пг/мл. Кровь на ревмопробы – отрицательная. Кровь на С-реактивный белок показала положительные результаты (CRP и hs-CRP). Исследование кала (врач-гельминтолог) выявило у пациента «Бластоцистоз», требующий соответствующей терапии.

Проведенное лечение: инъекции 1% никотиновой кислоты по 1 мл в/м; инъекции бензилпенициллина по схеме в течение 7 дней; аэвит по 1 капсуле 3 раза в день; секнидокс (бластоцистоз) по 1 таблетке в день в течение 3 дней; наружно – мазь мометазон фуроат 1 раз в день в течение 10 дней; при поступлении больной получил несколько сеансов электрофореза с лидазой, по получения результатов гистологического исследования. После установления диагноза было решено перевести лечение на инъекции экстракта плаценты по 2 мл внутримышечно через день, на курс лечения 10 инъекций и повторная консультация специалистами РСНПМЦДВиК МЗ РУз.

Приведенный клинической случай атрофической формы КПЛ является весьма показательным в плане допущения диагностических ошибок, так как длительное время пациенту выставлялся диагноз: «Склеродермия», только на основании развития атрофии кожи. Конечно, при постановки диагноза склеродермии необходимо было учитывать ряд анамнестических и клинических признаков: чаще заболевание наблюдается у лиц женского пола; три зоны склеродермии и характерный цвет «слоновой кости» и наличие склерозирования и периферический лиловатый ободок и, несомненно, типичная гистологическая картина при взятии глубокой биопсии кожи с очага поражения. Окончательным являлось гистологическое исследование, которое подтвердило диагноз атипичной формы КПЛ. Использование инъекций экстракта плаценты является весьма перспективным при лечении больных КПЛ, так как позволяет воздействовать на ряд патогенетических механизмов развития данного дерматоза.

Таким образом, на сегодняшний день представлены многочисленные свидетельства о выраженном полиморфизме красного плоского лишая, как с проявлениями на кожных покровах, так и слизистой оболочки полости рта. Представляется целесообразным разработка методов эффективной терапии больных КПЛ с учетом современных данных по этиопатогенезу данного дерматоза. В дальнейшем полученные данные могут быть использованы при разработке способов терапии КПЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П. Редкие синдромы и атипичные формы красного плоского лишая. Смоленский медицинский альманах. 2020. № 4. С. 163–164.
2. Бродовская Н.Б., Денисенко О.И. Определение отдельных показателей цитокинового профиля периферической крови у больных красным плоским лишаем. Дерматология. Косметология. Сексопатология. 2017. №1–4. С. 60–64.
3. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Колесова Ю.В. Красный плоский лишай. Росс журн кож вен бол. 2020. № 23(5). С. 356–360.
4. Сабиров У.Ю., Султонов Б.А., Арифов С.С. Клинический полиморфизм в течении красного плоского лишая. Медицинские новости. 2021. № 324(9). С. 69–72.
5. Тлиш М.М., Осмоловская П.С. Красный плоский лишай: современные аспекты этиологии и патогенеза (обзор). Лечебное дело. 2021. № 4. С. 140–147.
6. Файзуллина Е.В., Юсупова З.Т., Хисматулина И.М., Зинатулина Г.М. Трудности диагностики красного плоского лишая: как избежать врачебной ошибки. Казанский медицинский журнал. 2020. № 101(3). С. 431–434.
7. Хайретдинова К.Ф., Юсупова Л.А. Изучение цитокинового профиля больных красным плоским лишаем. Медицинская иммунолог ия. 2015. № 17(5). С. 189–192.
8. Arndt K.A. Lichen planus. In Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wollf K., Freedberg I.M. Dermatology in General Medicine. New York: Mc-Graw-Hill. 1993. 1134–1143.
9. Bhattacharya M., Kaur I., Kumar B. Lichen planus: a clinical and epidemiological study. J Dermatol. 2000. Vol. 27. P. 576–582.
10. Le Cleach L., Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. N Engl J Med. 2012. Vol. 366(8). P. 723–732.
11. Moralies-Callaghan A., Martinez G., Aragoneses H. Annular atrophic lichen planus. J Amer Acad Dermatol. 2005. Vol. 52. P. 906–908.
12. Wagner G., Rose C., Sachse M. Clinical variants of lichen planus. JDDG. 2012. 1610-0379/2013/1104

ДК: 616.5-003.871-085

СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОГО ТРАНСГРАДИЕНТНОГО КЕРАТОЗА

А.Б. РАХМАТОВ, Д.С. ДЖАЛИЛОВ, А.А. АБДУРАШИДОВ

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

ХУЛОСА

ИРСИЙ ТРАНСГРАДИЕНТ КЕРАТОЗИ ҲОЛАТИ

А.Б. Рахматов, Д.С. Джалилов, А.А. Абдурашидов

Меледа ирсий кафт-панжа кератодермияси, бир оилада 3 та оила аъзосида кузатилиб, клиник назорат ўтказилди.

Калит сўзлар: кафт-панжа кератодермияси, клиник шакллари, башорати.

SUMMARY

THE CASE OF HEREDITARY TRANSGRADIENT KERATOSIS

A.B. Rakhmatov, D.S. Jalilov, A.A. Abdurashidov

It was presented clinical observations of a rare form of hereditary palmar-plantar keratoderma Meleda in three members of one family.

Keywords: palmar-plantar keratoderma, clinical variants, prognosis.

РЕЗЮМЕ

СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОГО ТРАНСГРАДИЕНТНОГО КЕРАТОЗА

А.Б. Рахматов, Д.С. Джалилов, А.А. Абдурашидов

Приведено клиническое наблюдение редкой формы наследственной ладонно-подошвенной кератодермии Меледа у 3-х членов одной семьи.

Ключевые слова: кератодермия ладонно-подошвенная, клинические варианты, прогноз.

Кератодермии (син. кератоз ладонно-подошвенный) – группа заболеваний наследственного ороговения, или, реже, приобретенного генеза, которые характеризуются избыточным рогообразованием преимущественно в области ладоней и подошв [1, 3–7].

Гетерогенная группа генетически детерминированных ладонно-подошвенных кератозов с неизвестным биохимическим дефектом могут быть изолированными или являться частью синдромов, сочетаясь с разнообразными аномалиями, прежде всего с эктодермальными дисплазиями. Среди факторов, которые в той или иной мере могут быть вовлечены в патогенез заболевания являются различные интоксикации, недостаток витамина А и Д, ферментопатии, нарушения в иммунной системе и гормональные дисфункции [6, 7, 9, 11].

Все ладонно-подошвенные кератодермии, несмотря на все многообразие клинических форм, имеют общие патогистологические признаки: гиперкератоз, иногда очаговый паракератоз, в разной степени выраженности акантоз [5]. При гиперкератозе имеется утолщение рогового слоя эпидермиса, вследствие повышенного образования кератина, причем гиперкератоз бывает пролиферативным или ретенционным задержка отторжения роговых чешуек, когда истончаются зернистый и шиповидный слои эпидермиса.

Гистопатологическая картина кожи позволяет разделять ладонно-подошвенные кератодермии на различные типы, когда особенное значение имеет состояние зернистого и шиповидного слоя эпидермиса. При точечной кератодермии с помощью электронной микроскопии обнаруживаются внутриядерные нарушения в виде множественных гипертрофированных ядрышек в клетках базального и шиповидного слоев, которые способствуют развитию гиперкератоза. Пролиферативный гиперкератоз встречается при подавляющем большинстве ладонно-подошвенных кератодермиях, как при диффузных, так и ограниченных формах [5].

В последние годы выяснено, что дефекты генов приводят ко многим типам наследственных ладонно-подошвенных кератодермий. Эти гены кодируют разнообразие протеинов и усложняют в конечном итоге дифференциацию кератиноцитов и формирование поверхностного слоя клеток кожи. Молекулярные дефекты лежат в основе разнообразия и специфичности ладонно-подошвенных кератодермий, так как эти изменения связаны с конечной стадией дифференциации ладонно-подошвенного эпидермиса. Эти проте-

ины встраиваются в кератин, десмосомальный протеин и доставляют белковые структуры в поверхностный слой кожи. Связывание интрацеллюлярных пространств и стыковка клеток регулируется ионами кальция, регулирующими необходимое для нормального положения белков поверхностного слоя эпидермиса. Разнообразие мутаций приводит к многочисленным клиническим фенотипам ладонно-подошвенных кератодермий [10, 11]. Причиной развития наследственных кератодермий является мутация в генах, ответственных за выработку кератинов и белков клеточной оболочки [8]. Наследственные кератодермии могут быть самостоятельными заболеваниями или сочетаться с различными врожденными пороками развития, чаще всего эктодермального происхождения, которые характеризуются многообразными клиническими и морфологическими проявлениями и различными типами генетического наследования [2, 13].

Следует особо остановиться на разновидности наследственной ладонно-подошвенной кератодермии – наследственный трансградиентный кератоз или болезнь жителей острова Меледа [12]. Данное заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и возникает в раннем детском возрасте, нередко у детей, родители которых находятся в кровном родстве. Заболевание характеризуется диффузным ороговением ладоней и подошв, гипергидрозом, появлением болезненных трещин, а также выраженной воспалительной реакцией. На коже ладоней и подошв, а также на ладонных и подошвенных поверхностях пальцев возникаю роговые наслоения желтоватого или коричневатого цвета с усилением узора кожных бороздок. Участок поражения резко отграничен от здоровой кожи стойкой эритематозной или сине-багровой каймой шириной от 1 до 5 см, наиболее отчетливо заметной на пятках и боковых поверхностях ладоней. Поверхность пораженной кожи испещрена многочисленными, иногда кровоточащими и болезненными трещинами, проникающими до мальпигиевого слоя и даже собственно дермы. Отмечается повышенное потоотделение, что вызывает мацерацию и размягчение роговых образований. Утолщение рогового слоя может также распространяться и на сгибательные поверхности запястий и предплечий, а также на ахилловы сухожилия и лодыжки. Во всех случаях поражаются ногтевые пластинки (койлонихии). Отмечаются лейкокератозы, контрактуры и констрикции пальцев [5]. С возрастом процесс обычно прогрессирует. Существует мнение о том, что болезнь острова Меледа является не кератодермией, а эритрокератодермией с акральной локализацией [14].

Клинический полиморфизм наследственных ладонно-подошвенных кератодермий приводит к диагностическим ошибкам, ввиду чего описание каждого случая данного генодерматоза имеет как научное, так и практическое значение.

Приводим наш пример

Клиническое описание заболевания у 3-х членов семьи: отца, сына и дочери. Больной Ибадуллаев Н.А., 1984 г.р. является жителем Хивинского района Хорезмской области находился на стационарном лечении в РСНПМЦДВиК МЗ РУз с 28.07 по 02.08.2021 г. Поступил в стационар с жалобами на поражение кожи ладоней и изменения пальцев кистей и стоп. Со слов больного высыпания на коже ладоней и подошв появились с рождения. Находится на диспансерном учете в Хорезмском Областной КВД, где постоянно получал амбулаторное и стационарное лечение по поводу наследственной ладонно-подошвенной кератодермии. В 2004 г. в пяточной области обеих стоп отмечалось злокачественное перерождение кератодермии, ввиду чего была проведена ампутация нижних конечностей со средней 1/3 голени. Пациент женат, имеет двух детей, которые также страдают аналогичным заболеванием. Из анамнеза было установлено, что родители пациента находятся в близкородственном браке. Пациент является инвалидом I группы.

Status localis: кожно-патологический процесс носит ограниченный, воспалительный и симметричный характер, располагаясь на коже ладоней с переходом на тыльную поверхность кистей, а также область лучезапястных суставов. Патологические очаги представлены толстыми, желтовато-коричневыми, твердыми роговыми наслоениями, сопровождающиеся местами глубокими трещинами. Вокруг очагов гиперкератоза отмечается периферический воспалительный венчик фиолетово-лиловой окраски. Поверхность очагов слегка влажная за счет явлений гипергидроза. Отмечается переход патологического процесса на тыльную поверхность кистей. Наблюдаются выраженные контрактуры пальцев обеих рук и явления ониходистрофии *(см. вклейку фото 14).*

Заключение рентгенограммы (07.08.2021 г.): на рентгенограмме обеих кистей с захватом лучезапястных суставов в прямой проекции наблюдается околосуставной и диффузный остеопороз. Суставные щели сужены особенно в межфаланговых сочленениях. Аномалия развития ногтевых фаланг. Отсутствие средней и ногтевой фаланг 1, 2 и 5 пальца левой кисти. Дефор-

мация ногтевых фаланг 3, 4 пальцев левой и правой кистей. Суставные поверхности истончены. Костная структура деформирована.

Заключение: врожденная аномалия и остеопатия кистей.

Дочь пациента – Ибадуллаева Сунажон, 2008 г.р., проживающая с отцом, поступила с аналогичными жалобами, а именно, поражение кожи ладоней и подошв. Со слов отца у девочки первые высыпания на коже ладоней и подошв появились в 3-летнем возрасте и в течение всей жизни интенсивность гиперкератоза только усиливается. Также как и отец, девочка находится на диспансерном учете в Хорезмском Обл.КВД, где получает в основном амбулаторное лечение в виде общеукрепляющих средств и наружно 2–5% салициловую мазь. Установлено резкое отставание в физическом развитии от сверстников. Отмечаются частые простудные заболевания *(см. вклейку фото 15)*.

Status localis: кожно-патологический процесс носит воспалительный, диффузный и симметричный характер, когда очаги поражения локализуются в области ладоней и подошв. На всех участках явления гиперкератоза с кожи ладоней и подошв переходят на тыльные поверхности, причем вокруг них имеется воспалительный фиолетово-лиловый ободок воспалительной реакции. На основных очагах поражения отмечаются глубокие и болезненные трещины. Пальцы кистей изменены, выражена их контрактура и все ногтевые пластинки изменены по гипертрофическому типу. На других участках кожи патологических высыпаний не выявлено. Волосы дистрофически изменены, они тонкие, редкие с изменением нормальной окраски.

Сын пациента – Ибадуллаев Эгамберды, 2010 г.р. проживает с отцом по указанному адресу, поступил на стационарное лечение вместе с отцом и старшей сестрой. При поступлении пациент предъявлял аналогичные жалобы в связи с грубыми инфильтрированными очагами, располагающиеся на коже ладоней и подошв. Со слов отца ребенка первые высыпания на коже ладоней и подошв появились в 5-летнем возрасте. Как и все члены семьи, ребенок находится на диспансерном учете по поводу наследственной ладонно-подошвенной кератодермии, получая соответствующую терапию. Ребенок значительно отстает в своем физическом развитии от сверстников *(см. вклейку фото 16)*.

Status localis: кожно-патологический процесс носит симметричный воспалительный характер и локализуются очаги поражения на коже ладоней и подошв с переходом на тыльную поверхность, причем вокруг этих очагов наблюдается выраженная воспалительная реакция в виде фиолетово-лилового ободка. На самих очагах поражений отмечаются грубые, глубокие трещины, сопровождающиеся болезненностью, что приводит к нарушениям функции ладоней и подошв. На коже ладоней заболевание представлено гиперкератотическими очагами желтовато-коричневого цвета с переходом на тыльную поверхность пальцев кистей, причем повсеместно отмечаются глубокие трещины. На коже обоих подошв выражен гиперкератоз, твердые роговые наслоения, трещины. На поверхности очагов поражений отмечается гипергидроз. Все ногтевые пластинки изменены по гипертрофическому типу.

На волосистой части головы отмечается диффузная алопеция. Со стороны зубо-челюстной системы патологических изменений не выявлено *(см. вклейку фото 17)*.

Таким образом, во всех клинических случаях характерная клиническая картина, ренгенологические изменения позволили выставить диагноз: наследственный трансградиентный кератоз (болезнь острова Меледа). Всем пациентам назначены общеукрепляющие препараты, витамины А и Д, противовоспалительные средства и наружно смягчающие мази и крема. Физиотерапевтические процедуры в виде бальнеотерапии, светолечения для устранения воспалительной реакции кожных покровов. Существуют разнообразные формы ладонно-подошвенных кератодермий, как наследственного, так и приобретенного характера, которые могут сочетаться с другими кожными и внекожными проявлениями и иметь особый прогноз конкретного генодерматоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бедру М.Н. Распространенность и клинический полиморфизм ладонно-подошвенных кератодермий. Вестн дерматол. 2004. № 3. С. 51–53.
2. Васенова В.Ю. Особенности клинических проявлений наследственных ладонно-подошвенных кератодермий у пациентов с микозом. Актуаль. вопр. дерматовенерологии. 2000. № 3. С. 24–26.
3. Дифференциальная диагностика кожных болезней /Б.А. Беренбейн, А.А. Студицин. – Москва: «Медицина». 1989. 672 с.

4. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология: Редкие и атипичные дерматозы. – Ереван. «Айастан». 1989. 567 с.
5. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. – М.: «Наука». 2004. 174 с.
6. Потоцкий И.И. Гиперкератозы. – Киев. 1977. 215 с.
7. Рахматов А.Б., Джалилов Д.С., Рахматов Т.П. Кератодермии. – Ташкент. 2013. 114 с.
8. Hodgs S.E. Linkage analysis versus association analysis – distinguishing between two models that explain disease marker associations. Amer J Hum Genet. 2008. Vol. 55. P. 367–384.
9. Itin P.H., Fistarul S.K. Palmoplanter keratodermas. Clin Dermatol. 2005. Vol. 23(1). P. 15–22.
10. Kelsell D.P,. Stevens H.P., Purkis P.E. Fine genetic mapping of diffuse non-epidermolytic palmoplantar keratoderma to chromosome: exclusion of the mapped type II keratins. Exp. Dermatol. 1999. Vol. 8(5). P. 388–391.
11. Lucker G.P, Steijlen P.M. Keratosis palmoplantaris variants et punctate. Clinical variability of an single genetic defect. Hautarzt. 1996. Vol. 47(11). P. 858–859.
12. Marrakchi Z., Marrakchi S., Meziou T.J. Mal de Meleda. Tunis Med. 2006. Vol. 84(7). P. 423–426.
13. Mittal R.R., Jha A. Hereditary punctuate palmoplantar keratoderma – a clinical study. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2003. Vol. 69(2). P. 90–91.
14. Rook A. Hidrotic ectodermal dysplasia. In: Textbook of Dermatology. Oxford. 1979. P. 116.

УДК 616.831-004.4: 616.5+378.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

Э.Х. САИТКУЛОВ

Ташкентский городской дом-интернат для мужчин лиц с инвалидностью «Мурувват»; Ташкентский государственный стоматологический институт.

XULOSA

TUBEROS SKLEROZNI KLINIK KECHISHI

E.X. Saitkulov

Dermatologiyada amaliyotda juda kam uchraydigan kasalliklarga to‘g‘ri tashxis qo‘yish qiyin bo‘ladi, ammo buning oqibatida kasallik haqida ma’lumotga ega bo‘lmaganligimiz sabablini, bemor hayoti uchun muhim jihatlarni o‘tkazib yuborishimiz mumkin.

Kalit so‘zlari: Tuberoz skleroz, klinika, diagnostika, davosi.

SUMMARY

CLINICAL CASE OF TUBEROUS SCLEROSIS

E.Kh. Saitkulov

In practice in dermatology, there is such a rare disease that is difficult to make a correct diagnosis, but the trick is that without knowing the disease, we can miss important aspects for the life of patients.

Keywords: Tuberous sclerosis, clinic, diagnosis, treatment.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

Э.Х. Саиткулов

В практике в дерматологии есть такие редко встречающийся заболевания, которое сложно поставит правильный диагноз, но фишка в том что не зная болезнь, мы можем пропустить важные аспекты для жизни больных.

Ключевые слова: Туберозный склероз, клиника, диагностика, лечение.

Первое слово в названии болезни происходит от латинского ***tuber*** – нарост, опухоль, и описывает «туберсы»**,** второе слово от греческого **слова *skleros*** – твердый означае [26].

Туберозный склероз (ТС) – генетическое заболевание из группы факоматозов, характеризуемое поражениями кожи, нервной системы и внутренних органов, связанными с нарушением пролиферации, миграции и дифференцировки клеток нейроглии [23–25].

Синонимы этого заболевания – эпилойя, болезнь Бурневилля–Прингла, центральный ней-

рономатоз, нейрокожный синдром типа Бурневилля, синдром себорейной аденомы, судорог и умственной отсталости. Болезнь была впервые описана Frederich von Recklinghausen в 1862 г. В 1880 г. французский врач D. Bourneville детализировал выявляемые патологические изменения, развивающиеся в головном мозге, и впервые применил термин «туберозный склероз церебральных волокон». В 1890 г. дерматолог J. Pringle впервые описал ангиофибромы лица у больных ТС, применив термин «конгенитальная аденома сальных желез», который в современной литературе известен как аденома Прингла. В 1908 г. Vogt описал классическую клиническую триаду ТС, так называемый туберозно склерозный комплекс: судорожные приступы, аденомы сальных желез и задержка умственного развития, которые в течение длительного времени считались патогномоничными для данного заболевания. Кроме того, болезнь характеризовалась высокой ранней детской смертностью и снижением продолжительности жизни у взрослых людей. В 1921 г. офтальмолог J. van der Hoeve описал характерные для ТС изменения на глазном дне: симптом тутовой ягоды – факома. В настоящее время показано, что классическая триада встречается только у 25% пациентов [1–4].

Частота болезни Бурневилля–Прингла составляет от 1:20 000 до 1:100 000 населения, среди обитателей интернатов для умственно отсталых – от 1:100 до 1:300 [5]. ТС чаще встречается, чем диагностируется, так как индивидуумы, имеющие факультативные неспецифические клинические признаки в большинстве случаев не учитываются, а больные с облигатными признаками и синдромами, не являющимися нозологическими формами, довольно часто курируются врачами разных специальности.

При этом заболевании развиваются множественные доброкачественные опухоли (гамартомы) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную системы. Постепенно прогрессируя и увеличиваясь в размерах, они нарушают функции этих органов, иногда приводя к фатальным последствиям.

Классификация, этиология и патогенез

ТС Выделяют ТС 1-го типа, обусловленный мутацией гена TSC1, и ТС 2-го типа, обусловленный мутацией гена TSC2. Считается, что у пациентов с мутацией TSC1 заболевание течения более мягко, а мутации в гене TSC2 обусловливают более тяжелое развитие патологии. Факторы риска отсутствуют, так как заболевание генетическое (моногенное).

ТС – аутосомно-доминантное генетически гетерогенное заболевание с неполной пенетрантностью, вариабельной экспрессивностью и высокой частотой возникновения новых (спонтанных) мутаций, которые обнаруживаются в 68% всех случаев, дебютирующих в раннем возрасте. Приблизительно от 10 до 30% случаев ТС обусловлено мутациями в гене TSC1, локализованном на 9 хромосоме в районе 9q34, который кодирует белок гамартин. Остальные случаи болезни обусловлены мутациями в гене TSC2, локализованном на 16 хромосоме в районе 16p13 и кодирующим белок туберин. Для генов ТС характерны высокая пенетрантность (до 100%) и вариабельная экспрессивность, прослеживающаяся при семейных случаях заболевания, когда у родственников с одной и той же семейной доминантной мутацией может различаться тяжесть заболевания. Гены TSC1 и TSC2 в норме являются естественными генами–супрессорами опухолевого роста. Белковые продукты генов TSC1 и TSC2, гамартин и туберин, образуют гетеродимер, способный ингибировать опосредованный комплексом сигнальный каскад. Механизм патогенеза ТС состоит в мутациях в генах TCS1 и TSC2 с потерей их функции и связанной с мутациями патологической активацией киназы mTOR. В результате происходит активация пути сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR. Данный каскад является ключевым регулятором роста и пролиферации клеток. Он активируется в ответ на поступление питательных веществ и факторов роста, регулируя ряд клеточных функций, таких как трансляция, транскрипция и аутофагия. Гиперактивация каскада mTORC1, ведущая к усилению клеточной пролиферации, считается важным звеном злокачественной трансформации. В клетках с мутацией TSC1 и TSC2 данный сигнальный путь постоянно «включен». Этот путь сигнальной трансдукции является ключевым звеном патогенеза ТС. Одна из мутаций TSC1 и TSC2 содержится во всех клетках организма. В клетке-родоначальнице опухолевого клона происходит инактивация второго, незатронутого наследственной мутацией, аллеля.

Так как кожные проявления наблюдаются почти у 100% больных и часто являются презентирующими признаками, лидирующая роль в диагностике ТС принадлежит дерматологам. В спектр дерматологической патологии входят ангиофибромы лица, суб- и периунгвальные ангиофибромы Кенена, фиброзные бляшки, «шагреневые» пятна, витилиго подобные и «кофейные» пятна, полиоз зубной эмали [1–4]. Наиболее демонстративным признаком ТС являются ангиофибромы лица. Высыпания состоят из множественных мелких (диаметр 1–5 мм, иногда до 10 мм) папул овальной или округлой формы с гладкой поверхностью, плотной или эластической консистенции. Цвет эффлоресценций варьирует от телесно-желтого до коричнево-красного. Вначале они появляются в носогубных складках, а затем распространяются на щеки, подбородок,

нос, изредка на лоб, волосистую часть головы и ушные раковины. Расположение эффлоресценций обычно двустороннее, симметричное, без тенденции к слиянию. Ангиофибромы у 90–96% больных появляются в возрасте 3–7 лет, иногда с рождения. Количество опухолей увеличивается до наступления половой зрелости, после чего дальнейший их прирост стабилизируется и практически не изменяется до конца жизни. В полости рта ангиофибромы формируются на передней поверхности десен, слизистой оболочке губ, реже на языке и небе [7–16]. Другим кожным маркером ТС являются субипериунгвальные ангиофибромы Кенена, возникающие в пубертатном или постпубертатном периоде, чаще у женщин (50–80% случаев). Преобладает поражение пальцев стоп в виде папул розово-мясокрасного цвета размером 1–10 мм, куполообразной, иногда конической формы. Одновременно могут образовываться продольная лейконихия, щелевидные сублингвальные геморрагии. Элементы, располагающиеся периунгвально, иногда сопровождаются болезненными ощущениями. После хирургического удаления ангиофибромы склонны рецидивировать [11, 17]. Фиброзные бляшки также считают облигатным признаком ТС. Их обнаруживают у 25–36% больных в виде солитарных (48% случаев) элементов, у остальных 52% пациентов регистрируют 2 бляшки и более, слегка элевирующих, варьирующих по цвету от бежевого до красного. Они неправильной формы, мягкой или плотной консистенции, диаметром 1–5 см и более. Примерно в 65% случаев эти проявления локализуются в области лба или других участков лица, около 30% – в области неволосистой части головы, изредка в области шеи. Формируясь позднее ангиофибром, нередко они появляются на 1-м году жизни, с возрастом размеры их увеличиваются. По гистологическому строению они представляют собой соединительнотканные невусы [4, 18–20].

«Шагреневые» пятна – соединительнотканные гамартомы, являются характерными проявлениями ТС. У пациентов старше 5 лет их обнаруживают в 70–80% случаев на любом участке кожного покрова, но с особой предрасположенностью к люмбосакральной области. Бляшки обычно солитарные, слегка элевирующие, размером от нескольких миллиметров до 10 см и более, с неровной поверхностью, телесного-желтовато-коричневого цвета, мягкой или эластической консистенции, часто имеют текстуру апельсиновой корки либо кожи морской свинки. В ряде случаев пятна могут быть презентирующим признаком ТС [1–4]. Наиболее ранним и частым проявлением ТС являются гипопигментированные пятна, часто обнаруживаемые в грудном и раннем детском возрасте. По данным ретроспективных анализов, если у младенцев их регистрируют в 39% случаев и чаще, то к пубертату их выявляемость достигает 92–98%. Пятна имеют различную конфигурацию и размеры. Наиболее крупные из них (0,5–12 см) овальной или удлиненной формы с заостренными концами («листья рябины»), диаметр мелких конфет тип подобных элементов не превышает 1–3 мм. Количество пятен варьирует от нескольких до 100 и более, преимущественное расположение на коже туловища и конечностей. Для их лучшей визуализации, особенно у лиц со светлой кожей, прибегают к облучению лампой Вуда [11, 21].

Частота пигментных пятен цвета кофе с молоком у больных ТС не превышает среднестатистических значений в общей популяции. Более значимым в диагностике заболевания являются полиноз и точечные дефекты эмали зубов (pits) [13, 22]. Гистологически в ангиофибромах наблюдают пролиферацию сосудов, преимущественно капиллярного типа, с расширением их просветов, располагающихся в фиброзной строме. При ангиофибромах Кенена картина может дополниться наличием звездчатых фибробластов. Структура фиброзных бляшек и «шагреневых» пятен не отличается от соединительно тканных невусов. В зоне гипопигментных пятен количество меланоцитов нормальное, но количество и размер меланосом и содержание в них пигмента уменьшены [1, 4]. Системные поражения ТС очень разнообразны и в значительной степени определяют прогноз заболевания. Патология центральной нервной системы – наиболее значимая в клинике заболевания. Судорожный синдром наблюдается у 80–92% больных и проявляется развитием различного типа судорог (от фокальных, тонических до эпилептического статуса с летальным исходом). Дебют его чаще приходится на младенческий возраст [1, 4]. В период с 6 до 18 лет более чем у 30% больных отмечают ремиссии судорог, после 18 лет ремиссии регистрируют почти в 40% случаев. Начальную презентацию классической эпилепсии констатируют только у 15% больных. На фоне судорожного синдрома у 40–70% детей отмечают задержку умственного развития, нарушения когнитивных способностей, девиации поведения. У остальных интеллект остается нормальным [11, 13, 21].

Психоневрологическая симптоматика может прогрессировать до развития имбецильности, идиотии. Изменения ЭЭГ иногда выявляют даже в отсутствие неврологической патологии. Нарушения электрической активности мозга регистрируют в виде гипсаритмии, мультифокальной эпилептиформной активности. Психоневрологические нарушения обусловлены поражением тканей мозга, прежде всего узловатым разрастанием нейроглии (туберы) в коре, которые располагаются преимущественно субтенториально в лобных долях. Размер туберов (единичные или множественные) варьирует от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. В 1/2

случаев опухоли подвергаются кальцификации. Другим поражением ЦНС являются множественные субэпендимальные глиальные узлы, локализующиеся чаще в стенках боковых желудочков, реже в стенках III и IV желудочков. В 5–15% случаев эти опухоли трансформируются в гигантоклеточные астроцитомы, манифестирующие часто в возрасте 5–10 лет и являющиеся причиной окклюзионной гидроцефалии в результате обструкции отверстия Монро. Для верификации опухолевых процессов в тканях мозга наиболее значимы КТГ и МРТ, которые позволяют идентифицировать эту патологию в 90–95% случаев ТС. Опухоли ЦНС являются ведущей причиной морбидности и летальности при ТС [6, 13, 21, 23, 24].

Поражения глаз при ТС описывают в литературе сравнительно редко. Непосредственно связанная с опухолями мозга патология выражается в развитии застойных сосков зрительных нервов, выпадении полей зрения (скотомы, гемианопсии), иногда атрофии зрительных нервов. Важным признаком являются одно- или двусторонние гамартомы (факомы) сетчатки, обнаруживаемые у 50% больных. Они проявляются трояко.

Диагностика ТС

Диагностика заболевания основывается на сочетании клинических и выявляемых при дополнительном лабораторном обследовании симптомов. Несомненный диагноз ТС устанавливается на основании наличия 2 первичных признаков или 1 первичного и 2 вторичных признаков; возможный диагноз – на основании наличия 1 первичного признака или 1 первичного и 1 вторичного признаков, или 2 (и более) вторичных признаков. Ниже приведены первичные и вторичные признаки (2012 TSC Clinical Consensus Conference). Подтвержденная патогенная мутация TSC1 или TSC2 является главнейшим критерием, достаточным для постановки диагноза ТС.

Первичные (большие) признаки:

– ангиофибромы лица (не менее 3) или фиброзные бляшки на лбу;

– гипопигментные пятна (не менее 3 и не менее 5 мм в диаметре);

– нетравматические околоногтевые фибромы (не менее 2);

– участок «шагреневой кожи»;

– множественные гамартомы сетчатки;

– корковые дисплазии (не менее 3): корковые туберы и миграционные тракты в белом веществе головного мозга;

– субэпендимальные узлы (не менее 2);

– субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома;

– рабдомиомы сердца множественные или одиночные;

– лимфангиолейомиоматоз легких;

– множественные ангиомиолипомы почек (не менее 2).

Вторичные (малые) признаки:

– многочисленные углубления в эмали зубов (не менее 3);

– фибромы в полости рта (не менее 2);

– гамартомы внутренних органов;

– ахроматический участок сетчатой оболочки глаза;

– пятна типа конфетти на коже;

– множественные кисты почек.

Прогноз определяется степенью тяжести и локализацией висцеральной патологии. При тяжелых поражениях высока летальность в детском и молодом возрасте в результате церебральной патологии, сердечной, почечной или легочной недостаточности. Дерматологические проявления не коррелируют с симптоматикой гамартом внутренних органов и являются чисто косметической проблемой (в необходимых случаях ангиофибромы и фиброзные бляшки могут быть удалены с помощью крио- или лазеродеструкции).

Специфическая терапия ТС заключается в назначении ингибиторов mTOR (внутриклеточная сигнальная система, которая при мутациях генов TSC1 и TSC2 оказывается активированной) – рапамицина (сиролимуса) и его деривата эверолимуса. Эти препараты обладают иммуносупрессивным и антипролиферативным действием. По отдельности, согласно пока еще немногочисленным сообщениям, сиролимус в дозах от 1 до 7 мг/сут (в среднем 2 мг) при пероральном применении в течение 12 мес оказывал значительное влияние на ангиофибромы и «шагреневые» пятна и редуцировал неврологическую, легочную и почечную симптоматику. Позитивная динамика кожных проявлений ТС отмечена и при аппликациях в течение 6 мес препарата в виде 0,1–1% крема или мази ежедневно или 3 раза в неделю, с наибольшей эффективностью у детей. Однако местная терапия не гарантирует отсутствия рецидивов. Пероральное применение эверолимуса в дозе 4,5 мг/м^2/сут в течение различных периодов (до 14 мес) сопровождалось заметной положительной динамикой как кожных, так и висцеральных гамартом (в том числе значительным уменьшением объема астроцитом). При этом влияния на когнитивные способности и поведенческие особенности не выявлено [13, 20, 50–53].

При угрожающих жизни гамартомах, их тяжелых осложнениях основной метод лечения – хирургическое вмешательство. В более легких случаях больные подлежат междисциплинарной терапии с применением антиконвульсантов, гипотензивных и других лекарственных средств.

Приводим наш пример

Больной А.Х., 1995 г.р. по национальности узбек, подопечный Ташкентского городского дома-интерната для мужчин лиц с инвалидностью «Мурувват» с диагнозом тяжелая слабо умия с

судорожним синдромам поставлен диагноз со стороны ВТЭКом.

Жалоб не предявляет, потому что не разговаривает, за счет слабо умия, но при диспансеризации всегда выявляется болезнь.

Анамнез из истории болезни показывает, что больной поступил мужской дом-интернат «Мурувват» в 2014 году из детского дома-интерната для лиц инвалидности города Ташкента. При прыбытия он был в таком состояние. При ежегодных диспансеризациях дерматологом выставлялась диагноз угревая болезнь. Около года назад дерматолог дома интерната заметил вокруг основы носа и в области лба высыпание непохоже на высыпание угревого болезни, в целях провести глубокое обследование он отправляется по место жительству в КВД №3, там ему под вопросом ставить туберозный склероз. Больной взять на учет и ведётся динамическое наблюдения со стороны дерматолога дома-интерната. Год динамическое наблюдения отмечалось рост высыпания, особенно появились множество мелких неправильное формы депигментный пятны, также субъективно не тревожило. При назначения традиционный лечения не влияет на процесс. В последний раз судорожный синдром отмечалось в 2018 году, было 3 раза *(см. вклейку фото 18)*.

Status praesens: Общее состояние больной удовлетворительное. Сознание ясное. На вопросы не отвечает, не адекватен. Костно-мышечная система без деформаций. Дыхание ровное, через нос. В легких везикулярное дыхание. Сердечные тоны ритмичные, пульс – 76 ударов в мин., АД 110/70 мм рт.ст. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка в пределах возрастной нормы. Симптом поколачивания по областям почек отрицательный с обеих сторон. Диурез и стул регулярный.

Status localis: Кожно-патологический процесс носит распространенного характера. По локализации на лице вокруг основы носа и лобное области отмечается ангиофибромы, симметрично расположена, групированные полушаровидные, диаметрам 0,1–0,3 см возвышающие над кожи папулезные элементы красно-коричневый цвета. Консистенция папул плотная. На теле кожи и верхних конечностях отмечается несколько неправильное формы депигментные пятна, края фестончетые, диаметрам 0,1–0,3 см

В некоторых ногтевых пластинках рук и ног отмечается множество линейные линии.

Дермографизм красный, стойкий. Субъективно не беспокоит

В области лица отмечается покраснения, кожа жирная. В области нижней части лица отмечается 0,1–0,2 см папуло-пустулезные высыпания, и некторых местах мелкие рубчики.

Лабораторные данные. Общий анализ крови: Гемоглобин – 118,0 г/л, лейкоциты – 6,6–10^9/л, СОЭ-15.

Общий анализ мочи: количество – 50 мл желтого цвета, удельный вес – 1015, белок-abs, эпит – 1, лейкоциты – 1–2&

Биохимический анализ крови: сахар 4,8 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 20,1 Ед/л, аспартатаминотрансфераза – 33,3 Ед/л, билирубин общий – 14,4 мкмоль/л, билирубин прямой – 2,7 мкмоль/л, С-реактивный белок – отрицательно; кальций – 2,65 ммоль/л, калий – 3,4 ммоль/л.

Электрокардиография: ритм синусовый, ЧСС 72 в минуту, электрическая ось сердца не отклонена.

УЗИ печени: умеренные протоковые изменения в печени. Эхо-взвесь в небольшом количестве в желчном пузыре, гепатомегалия за счет правой доли печени. УЗИ почек: очаговое образование правой почки (не исключается киста).

Консультации специалистов. Окулист: на глазном дне обоих глаз без патологии. Кардиолог: патология не выявлено. Неврологический статус при выписке: косоглазия нет, носогубные складки симметричны, сухожильные рефлексы S=D. Симптом Кернига 170. Грубых координаторных расстройств нет из анамнеза судорожный синдром. ЛОР: патологию нет.

МСКТ: Признаки локальных кальцинатов в перивентрикулярной области с обеих сторон, левой височной области, правого полушария мозжечка справа. Атрофия головного мозга в лобной области. «Пустое» турецское седло.

На основании анамнеза заболевания, клиническое течения и его критериев и лабораторно-инструментальных обследованиях установлено окончательный клинический диагноз: Туберозные склероз **с т**яжело слабоумиям **и с**удорожным синдромам. Сопутствующий: угревая болезнь.

Лечение

Больное получал курс лечения. Натрий тиосульфат р-р 30% – 10 мл в/в №10, 1 р/д, 10 дней. Азитромицин 500 мг таб №6 по 1 табл. 1 р/д. 6 дней. Гель Клензит С наружно 1 р/д. 15 дней. Крем Мамейд 15 мл наружно 1 р/д. 7 дней.

Рекомендовано: Дальнейшее лечение и наблюдение у лечащего врача и при необходимости узских специалистов.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение указывает на необходимость медико-генетического консультирования семей в случаях выявления ТС. Кроме того, такие пациенты должны регулярно наблюдаться врачами и находиться на диспансерном учете у лечащего врача и по паказаниям врачей смежених специальностей с целью своевременной диагностики системных поражений и коррекции выявленной патологии.

Надеюсь, что представленный клинический случай ТС поможет акцентировать внимание дерматовенерологов на особенностях клинической картине и тем самым посодействует в практике установлению правильного диагноза и адекватности специфического лечения с целью улучшения прогноза течения для больных ТС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз у детей. Рос. вестник перинатол. педиатрии. 2001. № 4. С. 33–41.
2. Шнайдер Н.А. Туберозный склероз: дефиниция, особенности клинического течения Международный неврологический журнал. 2010. № 2. С. 32.
3. Abad C., Trillo M., Olalla E. et al. Cardiac rhabdomyoma and tuberous sclerosis. Survival after the surgical resection of the cardiac tumor. Rev Esp Cardiol 1991; 44: 4. P. 280–282.
4. Inoue Y., Nemoto Y., Murata R.et al. CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis Brain Development. 1998. Vol. 20. P. 209–221.
5. Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник. 2-е рус. издание. Пер. с англ. М. 2007.
6. Bosi G., Lintermans J.P., Pellegrino P.A. et al. The natural history of cardiac rhabdomyoma with and without tuberous sclerosis. Acta Paediat. 1996. Vol. 85. P. 928–931.
7. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология: атлас-справочник. – М., 1999.
8. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи: Атлас. М., 2004.
9. Curatolo P., Seri S. Seizures. In: Nuberous Sclerosis complex:from Basic Science to Clinical Phenotypes. Ed. P. Curatolo. London (England): Mac Keith Press 2003.
10. Суворова К.Н., Куклин В.Т., Рукавишникова В.М. Детская дерматовенерология. Казань 1996. 11. Curatolo P. Tuberous Sclerosis. In:Infantile Spasms and West Syndrome. Eds. O. Dulac, H. Chugani, B.Bernandina. London – Philadelphia – Toronto – Sydney – Tokio: W. B. Saunders Company Ltd 1994.
12. Roach E.S., DiMario F.J., Kandt R.S., Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: Recommendations for Diagnostic Evaluation. J Child Neurol. 1999. Vol. 14. P. 401–407.
13. Robertson D.M. Ophthalmic findings. In: Tuberous Sclerosis. Eds. M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. New York – Oxford: Oxford University Press 1999.
14. Bolton P. Intellectual and Cognitive Impairments Nuberous Sclerosis complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes. Ed. P. Curatolo. London (England): Mac Keith Press 2003.
15. Curatolo P., Cusmai R., Cortesi F. et al. Neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis. Ann NY Acad Sci 1991. Vol. 615. P. 816.
16. Lie J.T. Pulmonary Tuberous Sclerosis Tuberous Sclerosis. Eds. M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. New York – Oxford: Oxford University Press 1999.
17. Jozwiak S. Cardiac and Vascular Involvement. In: Nuberous Sclerosis complex:from Basic Science to Clinical Phenotypes. Ed. P. Curatolo. London (England) Mac Keith Press 2003.
18. Kadar K., Buzas E., Geczi E., Lozsadi K. Rhabdomyomas as a first manifestation of childhood tuberous sclerosis. Orv Hetil 1998. Vol. 139. P. 2013–2015.
19. Mair D.D., Edwards W.D., Seward J.B. Cardiac Manifestations. Eds. M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. New York – Oxford: Oxford University Press 1999.
20. Gomez M.R. History of Tuberous Sclerosis Complex Tuberous Sclerosis. Eds M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. New York – Oxford: Oxford University Press 1999.
21. Gomez M.R. Liver, Digestive Tract, Spleen, Arteries, Thymus and Lymphatics. Eds. M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. New York – Oxford: Oxford University Press 1999.
22. Shillinger F., Montagnac R. Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis. Nephrol Dial Transplant. 1996. 11. P. 481–484.
23. Ваисов А.Ш., Чиченина И.В. Болезнь Прингла–Бурневилля. Вестник дерматовенерологии. 1991. № 12. С. 76–78.
24. Заборова В.А., Жиленко А.В. Кожно-висцеральная форма туберозного склероза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2006. № 3. С. 11–15.
25. Каралицкий Е.М., Самодумская Е.Н., Бологан И.Н. Ранние симптомы болезни Прингла–Бурневилля. Вестник дерматовенерологии. 1985. 1. С. 63–66.
26. Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K, et al. Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. Int J Urol. 2017. № 24(9). С. 681–691.

УДК: 616.5-003.871-036

СЛУЧАЙ ПОРОКЕРАТОЗА МИБЕЛЛИ

А.Б. РАХМАТОВ, Ш.Х. МАХМУДОВ, И.Т. НАСРИДДИНОВ

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

ХУЛОСА

ПОРОКЕРАТОЗ МИБЕЛЛИ ҲОЛАТИ

А.Б. Рахматов, Ш.Х. Махмудов, И.Т. Насриддинов

Гистологик текширувда тасдиқланган порокератоз Мибеллининг генерализацияланган шакли билан оғриган беморнинг клиник назорати келтириб ўтилди.

Калит сўзлар: порокератоз, шакллари, оқибати.

SUMMARY

A CASE OF MIBELLI´S POROKERATOSIS

A.B. Rakhmatov, Sh.Kh. Makhmudov, I.T. Nasriddinov

This article provides a clinical observation of a patient with a generalized form of Mibelli´s porokeratosis, confirmed by histological examination.

Keywords: porokeratosis, forms, prognosis.

РЕЗЮМЕ

СЛУЧАЙ ПОРОКЕРАТОЗА МИБЕЛЛИ

А.Б. Рахматов, Ш.Х. Махмудов, И.Т. Насриддинов

Приводится клиническое наблюдение больного с генерализованной формой порокератоза Мибелли, подтвержденного гистологическим исследованием.

Ключевые слова: порокератоз, формы, прогноз.

Название «порокератоз» является неправильным, так как обусловлено ошибочным мнением описавшего его автора о том, что роговая чешуйка обязательно локализуется в отверстии протока потовой железы [3]. Порокератоз является нарушением кератинизации, клинически характеризующееся поверхностными, эксцентрически растущими очагами с центральной атрофией и приподнятым гиперкератотическим краем. Заболевание является следствием апоптоза и нарушения кератинизации по типу дискератоза, что обусловлено «ограниченной мутацией» кератиноцитов с формированием патологического клона клеток, более чувствительных к ультрафиолетовым лучам, чем в норме. Существенным моментом в патогенезе порокератоза является нарушение процессов дифференцировки в ограниченных зонах эпидермиса, ведущее к преждевременному и патологическому ороговению с образованием паракератотической пробки. Наследование аутосомно-доминантное со сниженной пенетрантностью [1, 2, 3].

Различают следующие клинические варианты порокератоза: классический порокератоз Мибелли; поверхностный диссеминированный эруптивный порокератоз Респиги; диссеминированный поверхностный актипический порокератоз Черноски и Фримана; точечный порокератоз ладоней и подошв; сетчатый порокератоз; гиперкератотический веррукозный порокератоз Фрейнда; линейный порокератоз и др. Клинические сходства, сочетание различных вари антов у одного больного и идентичная патоморфологическая картина является доказательством общности указанных вариантов данного генодерматоза [3].

Заболевание чаще всего начинается с детского возраста, только актинический порокератоз возникает на 3–4 десятилетии жизни. Высыпания чаще локализуются на дистальных участках конечностей, на лице, шее, половых органах. В некоторых случаях высыпания могут быть на слизистой полости рта, в виде округлых или полициклических опалесцирующих бляшек, окруженных белесоватым валиком. В редких случаях очаги могут располагаться на волосистой части головы, вызывая рубцовую алопецию [2]. Как правило, образуются кольцевидные бляшки, развившихся из роговых папул, постепенно увеличивающихся в размерах за счет эксцентрического роста. Элементы различных размеров, округлых или овальных очертаний, причем в центральной части этих образований формируется выраженная атрофия и западение, а по краю выявляется узкий приподнятый гиперкератотический ободок с бороздкой на поверхности. Субъективные ощущения, как правило, отсутствуют.

Порокератоз Мибелли необходимо отличать от эластоза перфорирующего Мишера-Лютца, эпидермальных невусов, веррукозного туберкулеза кожи, псориаза, красного плоского лишая,

стойкого лентикулярного гиперкератоза Флегеля, бородавок, базалиомы, солнечного кератоза, кольцевидной гранулемы, себорейной экземы, дискоидной красной волчанки. Как видно диагностика порокератоза Мибелли довольна сложна, ввиду чего и приводим собственное наблюдение.

Приводим наш пример

Пациент У.К. 1999 г. р., является жителем Ташкентской области, обратился в кожно-венерологический диспансер г.Бекабада с жалобами на наличие распространенных высыпаний, включая и кожу лица, без каких-либо субъективных ощущений. Считает себя больным с 2-летнего возраста. Неоднократно получал амбулаторное и стационарное лечение на районном и областном уровнях. Было установлено, что в летнее время усиливается интенсивность воспалительной реакции высыпаний на коже лица. Больному неоднократно выставляли диагноз фотодерматоза, по поводу которого проводилось соответствующее лечение. Патологический процесс из года в год увеличивается по распространенности и интенсивности высыпаний. Родился в срок, является старшим среди 5 братьев и сестер, от своих сверстников не отставал. Близкородственного брака между родителями не имеется. Из перенесенных заболеваний: частые простудные заболевания.

Status localis: Кожно-патологической процесс носит распространенный и симметричный характер, когда патологические высыпания располагаются по всему кожному покрову, причем наиболее выраженные элементы имеются на коже лица (*см. вклейку фото 19*), типичные кольцевидной формы элементы имеются на коже спины, особенно лопаточной области (*см. вклейку фото 20*) с периферическим венчиком и бороздкой, а также аналогичные высыпания диагностируются на коже верхних и нижних конечностях (*см. вклейку фото 21*). Шелушение незначительное. В области затылка имеется резкое поредение волос, без рубцовых изменений. Отмечаются на отдельных ногтевых пластинка изменения в виде онихогрифоза и наличие поперечных и продольных борозд (ониходистрофия).

Результат гистологического исследования. В центральной части элемента отмечается инвагинация кератина в эпидермис в виде конуса, иногда захватывающего всю его толщу. В центре инвагинации в роговых массах виден паракератотический столбик, так называемая роговая пластинка (патогмоничный симптом заболевания). Характерно наличие роговидной пластинки (столбика из паракератотических клеток) в заполненном роговыми массами углублений эпидермиса, наиболее выраженное в устьях потовых железах и волосяных фолликулов. Под этими участками отмечается отсутствие зернистого слоя эпидермиса. Эпидермис в центральной части поражения уплощен, а по периферии – утолщен. Местами выявляются вакуолизированные клетки. В окружности роговидной пластинки выявляется акантоз, папилломатоз и гиперкератоз. На некоторых участках отмечается дистрофия мальпигиевого слоя. В дерме выявляется неспецифический лимофцитарный инфильтрат с единичными плазматическими клетками Местами отмечается утолщение стенок капилляров поверхностного сосудистого сплетения за счет многослойной базальной мембраны.

Приведенный клинический случай является доказательством многообразия дерматозов и схожести клинических проявлений дерматозов. Наличие патологических высыпаний на коже лица, в первую очередь, будет указывать на одну из клинических форм фотодерматоза. Начало заболевания с детского возраста (с 2-летнего) является свидетельством генодерматоза, хотя родители и не находятся в близкородственном браке, тем более, что кожные проявления сочетались с явлениями ониходистрофии. Окончательным в диагностике любого дерматоза, включая и порокератоза Мибелли, является, несомненно, результат гистологического исследования, что имеет свои отличительные признаки, описанные Г.М. Бедновой и В.Н. Мордовцевым [4].

Таким образом, представленный вариант порокератоза Мибелли имеет некоторые особенности, связанные с более выраженным проявлением генодерматоза на коже лица, что является свидетельством отрицательного воздействия ультрафиолетового облучения на открытые участки кожного покрова. Сочетание отдельных признаков порокератоза укладывается в общую концепцию этиопатогенеза данного генодерматоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беренбейн Б.А., Студницин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. – М.: «Медицина». 1989. С. 672.
2. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология: редкие и атипичные дерматозы. – Ереван: «Айастан». 1989. С. 567.
3. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи: Атлас. – М.: «Наука». 2004. С. 174.
4. Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи. Руководство. – М.: «Медицина». 1986. С. 304.

ИНФОРМАЦИЯ

О проведенном «V Международном Конгрессе Подологии» (31 мая 2023 г., г. Ташкент)

А.Б. РАХМАТОВ, А.А. КОВАЛЕНКО, Н.А. РАСУЛОВА

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

Работу V Международного Конгресса Подологии открыл заместитель министра здравоохранения Республики Узбекистан, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии, доктор медицинских наук, профессор Сабиров Улугбек Юсуфханович, который в своем выступлении указал на значимость рассматриваемой проблемы, мультидисциплинарный характер современной подологии и готовность дерматовенерологической службы к осуществлению данной деятельностью. Профессор Сабиров У.Ю. поблагодарил всех докладчиков за участие в работе на данном Конгрессе, который по традиции ежегодно проводится в г. Ташкенте.

В своем сообщении «Состояние подологической службы в Республике Узбекистан» основатель данного направления в республике, профессор Рахматов А.Б. остановился на работе уже открывшихся кабинетов подологии, располагающихся на базе 8 областных кожно-венерологических диспансеров и системе обучения врачей-подологов в республике. Впервые вопросы подологии стали рассматриваться еще в 1998-99гг., когда проводилась обширная работа по «Ахиллес-проекту», т.е. по диагностике и лечению больных онихомикозами. В те годы было отмечено наличие ониходистрофий и онихомикозов, которые внешне имеют множество однотипных проявлений со стороны ногтевых пластинок. За эти годы были подготовлены многочисленные методические пособия, рекомендации, монография «Болезни ногтей», что явилось теоретической и практической базой для врачей-подологов республики, причем данная работа с успехом в качественном и количественном отношении продолжается.

Врач дерматовенеролог высшей у категории Коваленко А.А., которая вместе с проф. Рахматовым А.Б. стояла истоков развития подологии в республике, в своем выступлении «Современный подход к эксципиентам» остановилась на основных методах наружной обработки пораженных ногтевых пластинок..

Представитель Центра Эндокринологии доктор медицинских наук Камалов Т.Т. остановился на проблемах диабетической стопы «Диабетическая нейроонихопатия», которая нередко приводит к инвалидизации пациентов и оперативным вмешательствам. Были освещены некоторые проблемы сахарного диабета во взаимосвязи с кожными проявлениями основного заболевания.

Профессор Рахматов А.Б. в своем выступлении «Пульс-терапия онихомикозов» остановился на современном течении данного микоза, отдельно были освещены возможные этиологические факторы, которые предопределяют выбор конкретного антимикотического средства. Было указано, что ичитывая патоморфоз грибковой инфекции необходимо проводить методы комплексной терапии онихомикозов, когда пульс-терапия препаратами итраконазолового ряда сочетается с приемом разнообразных, патогенетически обоснованных, лекарственных средств (вобэнзим, пантогар и др.).

Врач-подолог РСНПМЦДВиК МЗ РУз Расулова Н.А. в своем докладе «Вопросы диагностики и лечения псориатической ониходистрофии» рассказала о частоте встречаемости псориатической ониходистрофии, клинических вариантах данной патологии и возможностей диагностики данной патологии. Как один из перспективных методов терапии был представлен генно-инженерный биологический препарата Скафо, являющийся блокиратором ИЛ-17А и непосредственно связан с патогенетическими механизмами псориатического артрита и псориатической ониходистрофии.

Врач-подолог РСНПМЦДВиК МЗ РУз Тешабаева Д. осветила вопросы, связанные с микозом стоп, его клиническими вариантами, а также возможностями наружнорй терапии микозов препаратом Энтрезол.

Довольно оригинальное сообщение было сделано доктором философии (PhD) Солметовой М.Н. о целесообразности использования дерматоскопической диагностике в подологической практике. Был представлен личный демоннстра-

ционный маетриал автора, включая и фотографии по локализации меланом на пальцах кистей и стоп.

Следует указать, что в работе Подологического Конгресса активное участие принимали эстеты, которые также обладают хорошими теоретическими и практическими навыками. Как примерр, доклад Жигулиной А.К. на тему: «Онихофоз в практике подолога», один из часто встречающихся клинических симптомов ониходистрофии.

Профессор Арифов С.С. в своем докладе «Топическая терапия онихомикозов» остановился на проблемах местной терапии онихомикозов, когда не представляется возможности использования системных антимикотических средств, в случаях разнообразных преморбидных состояний пациентов с данной разновидностью микоза.

Для дерматологов было интересным сообщение врача-травматолога и подолога Мутавалиева Т.С. «Методы коррекции плоскостопия». Были указаны различные виды плоскостопия, причины их образования и методы их коррекции, так как явления плоскостопия способны приводит к изменениям не только стопы, но и к патологическим изменениям со стороны голеностопного, коленного, тазобедренного суставов и позвоночного столба.

Варианты топической терапии онихомикозов были представлены в выступлении проф.Рахматова А.Б. «Наружная терапия онихомикозов», где особое значение придавалось наружному средству, содержащему нафтифин, который обладает антимикотическим, противовоспалительным и антимикробным эффектами, которые необходимы врачам-подологаи при обработке пораженных ногтевых пластин и установления специальных устройств (скобы, пластины и др.) на ногтевые пластины.

Врач-подолог Коваленко А.А. в своем докладе «Применение кинезотейпирования в подологии» подробно остановилась на общие проблемах и причинах развития контрактур и различных форм плоскостопия, а также снятия нагрузок с различных объектов голеностопного сустава.

Врач-ортопед, кандидат медицинских наук Ходжиев А.С. в своем выступлении «Деформация переднего отдела стопы» остановился на причинах деформации в основном первого пальца стопы и методах хирургического и консервативного лечения этих деформаций. Были освещены разновидности пластической ортопедии для коррекции деформаций переднегог отдела стопы.

В докладе «Индивидуальное ортезирование стопы», представленный врачом-травматологом, подологом Мутавалиевым Т.С., были освещены вопросы плоскостопия, правильного диагностирования данной патологии и современные, инновационные технологии изготовления специльных ортезов, для лечения и профилактики различных видов плоскостопия.

Оригинальным было выступление Международного подолога Московского института подологии Чугоревой Е.С. на тему: «Возможности М-ортонексии при деформации ногтевых пластин», так как предоставленный материал и собственные разработки автора позволяют расширять возможности методом ортонексии при ониходистрофиях.

Врач дерматоподолог из ГорКВД представил доклад, посвященный «Симптом хлоронихии в практике дерматоподолога», когда особое внимание уделяется своеобразной окраски ногтей (зеленый цвет), причинам такой патологии и рациональному лечении хлоронихии.

Во всем мире увеличивается количество онкопатологии, включая и область стопы, на что было обращено внимание в докладе дермато-онколога Тагаева Д.А. «Онкопатология кожи стопы: диагностика и лечение». Были приведены начальные симптомы онкопатологии стопы, на что и было нацелено выступление автора. Предосторожность и ранняя диагностика этих заболеваний.

Важной особенностью работы подолога является разгрузочная терапии, особенно при такой патологии, как диабетическая стопа и, конечно, различные варианты омозолелостей стопы. Международный подолог, представляющий Российскую Федерацию (г.Севастополь) Дубовая Л.В. в своем докладе «Материалы для паллиативной разгрузки при омозолелостях и диабетической стопы» раскрыла основные принцивы этих перевязочных средств и местах их нанесения.

В мире увеличивается количество людей, у которых развивается синдром первичного иммунодефицита, причинах развития данной патологии и симптоматика данного заболевания была отмечена в докладе врача-иммунолога, доктора мед.наук Исмаиловой А.А. «ПИД – первичный иммунодефицит», который показал свою трагическую актуальность во времена эпидемии коронавирусной инфекции.

Довольно редкие формы заболеваний, локализующихся на стопах, были освещены в докладе доцента кафедры травматологии и ортопедии ТМА Назаровой Н.З. «Гломус-ангиома. Подагрические проявления на стопах». Были раскрыты механизмы этих явлений и тактика ведения данных пациентов.

Как показывает практика, в терапии ониходистрофий используются витаминно-минеральные комплексы, что было отображено в докладах проф.Рахматова А.Б. «Микроэлементы и ониходистрофии» и проф. Арифова С.С. «Применение витаминно-минеральных комплексов в дерматологической практике». Дефицит конкретных микроэлементов напрямую связан с выраженностью и клиническими вариантами ониходистрофий.

После всех прослушенных докладов в заключении выступил главный дерматовенеролог МЗ РУз, доктор медицинскихз наук, профессор Рахматов А.Б., который сделал резюме всего прослушенного материала, высказал свое мнение о достигнутых результатах врачей-подологов республики и необходимости увеличения перечьня проводимых манипуляций и методов ортонексии, для чего имеется вся необходимая материально-техническая база. Принята Резолюция V Международного Конгресса Подологии и утвержден список врачей, получающих Сертификат Конгресса. Решено провести следующий VI Международный Конгресс Подологии в мае 2024 г. в г. Ташкенте.

ИНФОРМАЦИЯ

О проведенной Международной научно-практической конференции «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ»

(16 июня 2023 г., г. Ташкент)

А.Б. РАХМАТОВ, М.К. ХАЛДАРБЕКОВ

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

16 июня 2023 г. в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (РСНПМЦДВиК МЗ РУз) была проведена Международная научно-практическая конференция на тему: «Инновационные технологии в диагностике и лечении наследственных заболеваний кожи», совместно с ННО «Капалак-болалар». Работа сотрудников Центра за период 2017–2023 гг. по выявлению и регистрации генодерматозов и открытие отделения генодерматозов на базе клиники РСНПМЦДВиК МЗ РУз послужило основанием для подведения некоторых итогов и формированием программы проведения настоящего конференции.

В своем вступительном слове директор РСНПМЦДВиК МЗ РУз, заместитель министра здравоохранения РУз, доктор медицинских наук, профессор Сабиров У.Ю. подчеркнул актуальность и необходимость исследований в области генодерматозов, так как еще недавно этой проблемой почти не занимались. Создание научной лаборатории по изучению наследственных заболеваний кожи в РСНПМЦДВиК МЗ РУз придало новый импульс в решении актуальных проблем генодерматозов. Первым генодерматозом, которым стали заниматься сотрудники Центра, являлся врожденный буллезный эпидермолиз, причем за весьма короткое время смоги составить не только Национальный регистр, но обучить дерматовенерологов республики первичным навыкам лечения данного дерматоза. На сегодняшний день осуществляется полноценная регистрация больных врожденным буллезным эпидермолизом, полностью оценены потребности пациетов в перевязочных и наружных средствах, осуществляется планомерная госпитализация пациентов в открытое в октябре 2021 г. отделение генодерматозов при клинике РСНПМЦДВиК МЗ РУз. Работа в данном направлении продолжается и на очереди внедрение генно-инженерных биологических препаратов в лечение врожденного буллезного эпидермолиза. Затем участников конференции, которая проходила в гибридном формате поздравила руководитель Российского Благотворительного Фонда Алена Куратова, которая отметила уровень и квалификацию дерматовенерологов Республики Узбекистан в решении проблем генодерматозов, в частности, врожденного буллезного эпидермолиза. Алена Куратова подчеркнула координирующу роль фонда «Капалак-болалар» и РСНПМЦДВиК МЗ РУз в реализации программы диагностики и лечения генодерматозов не только в Узбекистане, но и во всех странах Центральной Азии, так как для этого создана соответствующая материально техническая база и кадровый потенциал.

Главный дерматовенеролог МЗ РУз, профессор Рахматов А.Б., который изначально является руководителем проекта генодерматозов, представил свой доклад «Современные аспекты буллезного эпидермолиза в Узбекистане», в котором подведены итоги 6-летней работы, когда впервые стали регистрироваться случаи буллезного эпидермолиза, проводились семинары, мастер-классы по обучению диагностики данного генодерматоза, рациональному использованию перевязочных материалов и другое. Создание Национального регистра по врожденному буллезному эпидермолизу, Междисциплинарной бригады врачей, выпуск клинических протоколов, методических рекомендаций и монографии по буллезному эпидепмолизу на государственном языке,

что, в конечном счете и привело к ознакомлению, умению диагностировать и вести данных пациентов. Открытием отделения генодерматозов была подведена первая черта по качеству работы с пациентами, страдающими буллезным эпидермолизом, причем не только для жителей Узбекистана, но и жителей всех государств Средней Азии и Казахстана. Намечены стратегические планы по скорейшему внедрению современных молекулярной генетических исследований и инновационных методов лечения врожденного буллезного эпидермолиза.

В своем выступлении д.м.н., проф. Мавлянова Ш.З. «Актуальные проблемы атопического дерматита» остановилась на проведенных грандовых исследованиях, что явилось основанием разработки и внедрения инновационных наружных средств, которые в настоящее время повсеместно используются дерматологами Республики Узбекистан.

Профессор Н.Н. Мурашкин в своем сообщении «Новые экспериментальные и перспективные методы лечения врожденного буллезного эпидермолиза» подробно остановился на методах этиопатогенетической терапии больных буллезным эпидермолизом, так как во всем мире проводятся серьезные исследования в данном направлении, включая и использование биологических препаратов.

Далее свою информацию представил Председатель Ассоциации дерматовенерологов и косметологов Республики Таджикистан, доцент Хомидов М.Ф. «Актуальные проблемы врожденного буллезного эпидермолиза в Таджикистане», который остановился на общей численности больных буллезным эпидермолизом с учетом их географического проживания, преимущественных формах данного генодерматоза. Следует указать, что работа по буллезному эпидермолизу проводится в тесном контакте со специалистами Узбекистана, причем используются койки отделения генодерматозов для получения соответствующего лечения. Намечены пути научной и практической кооперации дерматовенерологов двух государств.

Результаты выполненной докторской диссертации были отмечены в докладе «Наследственные формы ладонно-подошвенных кератодермий» Джалилова Д.С. Были показаны многочисленные фотографии пациентов, которым проводились соответствующие исследования, включая гистохимические, что позволило отметить важные клинико-морфологические особенности, лежащие в основе разнообразных наследственных форм ладонно-подошвенных кератодермий.

Продолжаются исследования по изучению эффективности ультрафиолетового облучения у больных врожденным буллезным эпидермолизом, что, в частности, было показано в докладе Халдарбекова М.К. «Применение полихроматичного некогерентного поляризованного света у больных буллезным эпидермолизом». Данное физиотерапевтическое оборудование позволяет ускорять эпителизацию эрозивных очаголв у больных врожденным буллезным эпидермолизом.

Утвержденный в январе 2019 г. Министерством юстиции Республики Узбекистан ННО «Капалак-болалар» является социальной, экономической и правовой базой деятельности дерматовенерологов Республики Узбекистан, что было озвучено в докладе «Социальные аспекты врожденного буллезного эпидермолиза» Председателем ННО Джаббаровой Г.Т. Было указано о тесном сотрудничестве государственных и неправительственных организаций в реализации помощи больным врожденным буллезным эпидермолизом и дальнейшей их кооперации.

Необходимо подчеркнуть, что в республике проводятся широкомасштабные работы не только по больным буллезным эпидермолизом, но и по больным, страдающих врожденным ихтиозом. Данное направление и некторые итоги работы были освещены в докладе проф.Рахматова А.Б. «Актуальные проблемы врожденного ихтиоза в Узбекистане». Было отмечено, что зарегистрировано более 4тыс больных ихтиозом, причем были описаны редко-встречающиеся формы синдромального ихтиоза, в которых участвовали врачи различных филиалов РСНПМЦДВиК МЗ РУз.

Интересное сообщение было сделано сотрудниками кафедры детской дерматовенерологии Ташкентского педиатрического медицинского института, профессором Маннановым А.М. и аспиранткой кафедры Тураевой Ф.А., посвященное проблеме близкородственных браков при генодерматозах: «Клинико-иммунологическая характеристика течения ихтиоза у детей, рожденных в условиях имбридинга». До настоящего времени на территории Средней Азии сохраняется данных социальный пережиток, кторый порой приводит к серьезному нарушения потомства и появлению разнообразных случаев наследственных заболеваний, включая и дерматологических.

Важность проведения молекулярно-генетических исследований при различных дерматозах было показано в докладе д.м.н. Азимовой Ф.В. на тему: «Генетические исследования гнездной алопеции». Наследственная предрасположенность отдельных структурных белков, нарушения синтеза которых приводят к их дистрофии – явилось целью настоящего исследования. Развитие отечественной рихологии позволяет совершенно с других позиций смотреть на этиопатогенетические механизмы основных разновидной гнездной алопеции.

Важность проведения молекулярно-генетических исследований при различных наследственных дерматозах прозвучало и в докладе врача-

генетика ПАк Антонина, которая тесно сотрудничает с ННО «Каралак-болалар» и довольно часто участвует в медико-генетической экспертиза новорожденных, которые онлайн обсуждаются среди врачей мультидисциплинарной бригады ННО «Капалак-болалар». Доклад назывался «Молекулярно-генетические исследования в дерматологии», в котором были освещены методы, имеющая аппаратура и предварительные результаты некоторых проведенных исследований на базе Детского Центра МЗ РУз.

Открытие лаборатории патогистологии с иммуногистохимией на базе РСНПМЦДВиК МЗ РУз было новаторским в плане улучшения диагностических методов дерматозов, особенно пузырных дерматозов, куда включены и пациенты, страдающие врожденным буллезным эпидермолизом. В докладе Хонходжаева Ш.Ш. «Современные иммуногистохимические исследования при генодерматозах» была отмечена важность проведения подобных исследований, так как фенотипические признаки являются достаточными для подтверждения той или иной формы врожденного буллезного эпидермолиза, причем, речь в первую очередь идет о пограничных формах генодерматоза, заканчивающихся летальных исходом.

Во всех докладах участников научно-практической конференции звучало снижение качество жизни пациентов, страдающих различными генодерматозами. В этой связи было уместно выступление д.м.н. Мирзаева А.У. «Методология определения критериев оценки качества жизни пациентов в медицине», который остановился на истоках внедрения данного понятия в медицину и существующих многочисленных анкетах, позволяющих как качественно, так и количественно характеризовать качество жизни человека при любой патологии и, самое главное, испаользование данных анкет в качестве критериев успешного лечения, включая и разнообразные генодерматозы.

Таким образом, проведенная Международная научно-практическая конференция (гибридный формат) по генодерматозам позволила отметить уровень, степень, возможности и перспективы по изучению различных наследственных заболеваний кожи и, в первую очередь, врожденного буллезного эпидермолиза, 367 пациентов которых зарегистрированы в Национальном регистре по Узбекистану. Показана многогранная работа сотрудников РСНПМЦДВиК МЗ РУз совместно с представителями мультидисциплинарной бригады и ННО «Капалак-болалар» повыявлению, регистрации, патронажу, диагностике и лечению данной категории больных, оказанием всесторонней юридической и социальной помощи пациентам и членам их семей. Наследственные заболевания кожи (ихтиоз, ладонно-подошвенные кератодермии, нейрофиброматоз кожи и др.) повсеместно встречаются и дерматологическая общественность должна быть готова к ранней диагностике, лечению и прогнозированию данной патологии. Итоги Международной научно-практической конференции будут подробно обсуждены дерматовенерологами Республики Узбекистан и профессорско-преподавательским составами многочисленных кафедр дерматовенерологии медицинских ВУЗов республики.



К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКРАМА БАРАТОВИЧА РАХМАТОВА

16 июня 2023 г. исполнилось 70 лет со дня рождения и 50 лет трудовой врачебной, научной и педагогической деятельности ведущего научного сотрудника Республиканского научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (РСНПМЦ ДВиК МЗРУз), доктора медицинских наук, профессора, врача высшей категории, Отличника здравоохранения Рахматова Акрам Баратовича, который по сей день продолжает свою активную деятельность в качестве руководителя научной лаборатории по изучению проблем микозов РСНПМЦ ДВиК МЗРУз и главного дерматовенеролога МЗ РУз.

Являясь Ленинским стипендиатом, в 1976 г. Рахматов А.Б. с отличием окончил Таджикский государственный медицинский институт и поступил в клиническую ординатуру на кафедру кожных и венерических болезней.

В период 1978–1980 гг. работал врачом дерматологом в Файзабадском районе Таджикистана и соискателем Центрального института усовершенствования врачей по кафедре кожных и венерический болезней, где проявил интерес к научно-практическим изысканиям, что явилось основанием для применения разработанного метода микрореакции у строителей Рогунской ГЭС (под научном руководством профессора А.А. Антоньева).

В 1980 г. Рахматов А.Б прошел по конкурсу на должность младшего научного сотрудника отдела сифилидологии Узбекского НИИ дерматологии и венерологии. В период 1980–1983 гг. являлся аспирантом ЦКВИ МЗ СССР, где 18 октября 1983 г. защитил кандидатскую диссертацию под руководством профессора Мордовцева В.Н. на тему «Особенности клиники и лечения больных псориазом с нарушениями липидного и углеводного обмена».

С декабря 1983 г. в ходе педагогической и научной деятельности на кафедре кожных и венерических болезней Ташкентского медицинского института Рахматовым А.Б. пройден последовательный путь от ассистента до профессора кафедры. В феврале 1991 г. в ЦКВИ МЗ СССР он защитил докторскую диссертацию (научный консультант проф.Мордовцев В.Н.) на тему «Причины клинического полиморфизма и факторы риска псориаза». В 1992 г. получил звание профессора. В 1995 г. Рахматов А.Б. избирается на должность руководителя научно-консультативного отдела НИИ дерматологии и венерологии, где своими приобретенными знаниями и навыками вносит большой вклад в научную и организационно-методическую деятельность в различных аспектах дерматомикологии.

В течении долгих лет, под руководством профессора Рахматова А.Б. проводятся фундаментальные и прикладные научные исследования по изучению проблемы псориаза, результаты которых вошли в 2 докторские и 6 кандидатских диссертаций, что сделало его истинным авторитетом в данном научном направлении. В этой связи, в 2010 г. на ежегодном заседании международного Конгресса по проблемам псориаза (Париж) Рахматов А. Б был избран координатором данной проблемы по Центрально-азиатскому региону.

В 2000 г. Рахматовым А.Б. совместно с научными сотрудниками, практическими врачами кожно-венерологических диспансеров и дерматовенерологами Навоийского горнометаллургического комбината проведены активные мастер-классы и внедрены обучающие программы по диагностике и лечению болезней ногтей, включая онихомикозы, что позволило данное направление дерматологии поднять на достаточно высокий уровень, преемниками которого являются его ученики занимающиеся научными прикладными направлениями в области подологии (ортонексия и др.) Разработки в этой области позволяют представлять на инновационных ярмарках проводимых министерством здравоохранения Республики Узбекистан.

Рахматов А.Б. является членом Специализированного совета при Ташкентском медицинском институте, членом Апробационного совета при Ташкентской медицинской академии, Редакционного совета ряда журналов: «Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии», «Вестник дерматологии и венерологии», «Новости дерматологии, венерологии и репродуктивного здоровья», «Дерматовенерология и эстетическая медицина». В 2011 г. профессор Рахматов А.Б. был избран членом Координационного совета по дерматовенерологии стран СНГ, в 2012г. почётным членом Ассоциации дерматовенерологов и косметологов Украины с вручением памятного знака «Честь и Достоинство». Данное признание коллег из стран дальнего и ближнего зарубежья является свидетельством компетентности научно-педагогического потенциала профессора. Представляя собственные разработки по дерматомикологии, дерматовенерологии, психодерматологии и псориазу Рахматов А.Б. активно выступал с научными докладами в работе Европейских Конгрессов (Швейцария, Германия, Франция, Италия, Португалия, Англия и др.), и стран ближнего зарубежья (Россия, Украина, Казахстан). Является автором более 1000 научных публикаций, монографий и пособий, методических рекомендаций.

Рахматов А.Б. избран членом Ассоциации дерматовенерологов Узбекистана, членом Европейской Ассоциации дерматовенеролого и главным дерматовенерологом МЗ РУз. Является Членом редакционных советов научно-практических журналов Российский Федерации, Украины, Белоруссии, Таджикистана и Узбекистана; членом Международной организации «DEBRA» и Российского благотворительного Фонда «Дети-бабочки» и ННО «Капалак-болалар». С 2017 г. под его руководством проводится деятельность по проблемам буллёзного эпидермолиза и генодерматоза в Республике Узбекистан. Также является одним из разработчиков приказов, методических рекомендаций, инструкций по дерматовенерологической службе Узбекистана, членом редакционного совета научно-практического журнала «Дерматовенерология и эстетическая медицина», Ученого совета РСНПМЦ ДВиК МЗ РУз.

Профессор Рахматов А.Б. – опытный клиницист, высококвалифицированный дерматовенеролог, врач высшей категории пользуется заслуженным уважением среди коллег, безотказно оказывает консультативную помощь больным и передает свой опыт врачам и ученикам. Рахматова А.Б отличается объективностью и принципиальностью, высокой требовательностью к себе, ему присущи широкая эрудиция, умение заинтересовать слушателей, найти поучительные примеры из клинической практики, способствующие развитию клинического мышления слушателей. Многогранная его трудовая деятельность, беззаветная преданность своей профессии, широкий диапазон научно-практических интересов, принципиальность и человечность служат примером для многих врачей нашей республики.

Коллеги, друзья и товарищи по работе сердечно поздравляют дорогого юбиляра Акрам Баратовича и желают ему крепкого здоровья, семейного благополучия, дальнейших успехов в его благородном труде.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз;

Ассоциация дерматовенерологов и косметологов РУз;

Редакционная коллегия научно-практического журнала «Дерматовенерология и эстетическая медицина»

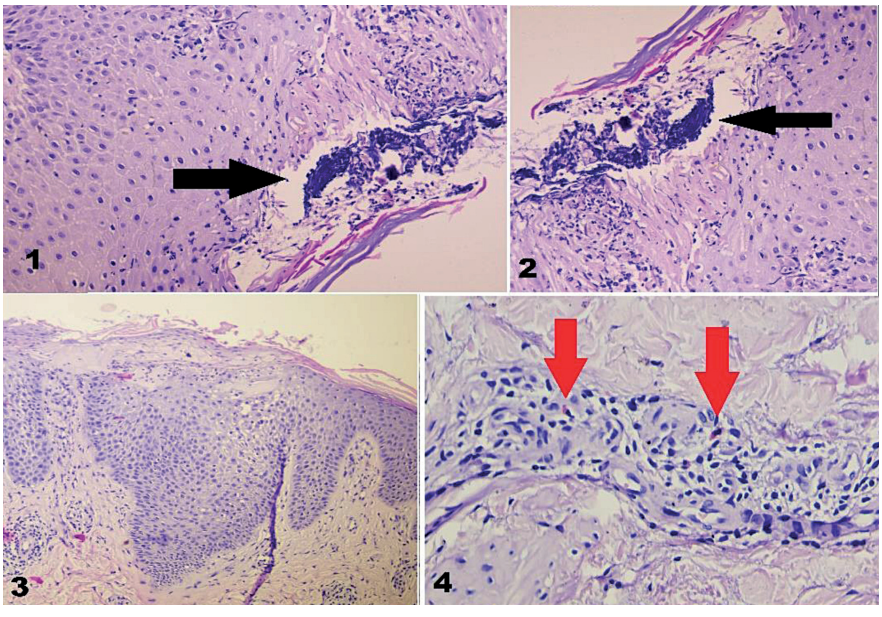


Фото 1. Патоморфологическая картина кожи АД высеянный St.Aureus.
На 1–2 фото: колонии бактерии и нейтрофилы в роговом слои эпидермиса (указано черной стрелкой);
3 фото: выраженный спонгиоз клеток шиповатого слоя, акантоз, наличие инфильтрата в дерме вокруг капилляров; 4 фото: эозинофилы (указаны красной стрелкой)

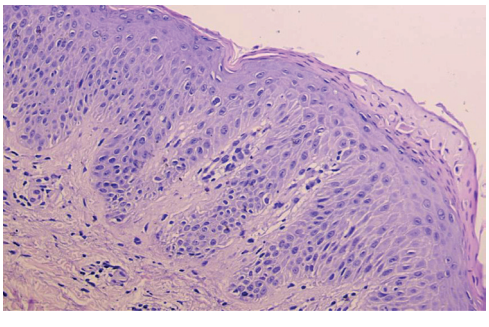


Фото 2. Патоморфологическая картина кожи АД высеянной St. Saprophyticus, St. Epidermidis. (Окраска ГЭ. 10х)

К статье Ш.З. Мавляновой, Ш.Ш. Хонжоджаевой, М.Р. Максудова
«Клинико-микробиологическая и морфологическая характеристика атопического дерматита»



Фото 3. Трихофития волосистой части головы



Фото 4. Микроспория волосистой части головы



Фото 5. Трихофития инфильтративно нагноительная

К статье Ш.Т. Ганиева. «Течение грибковых заболеваний у детей»



Фото 6

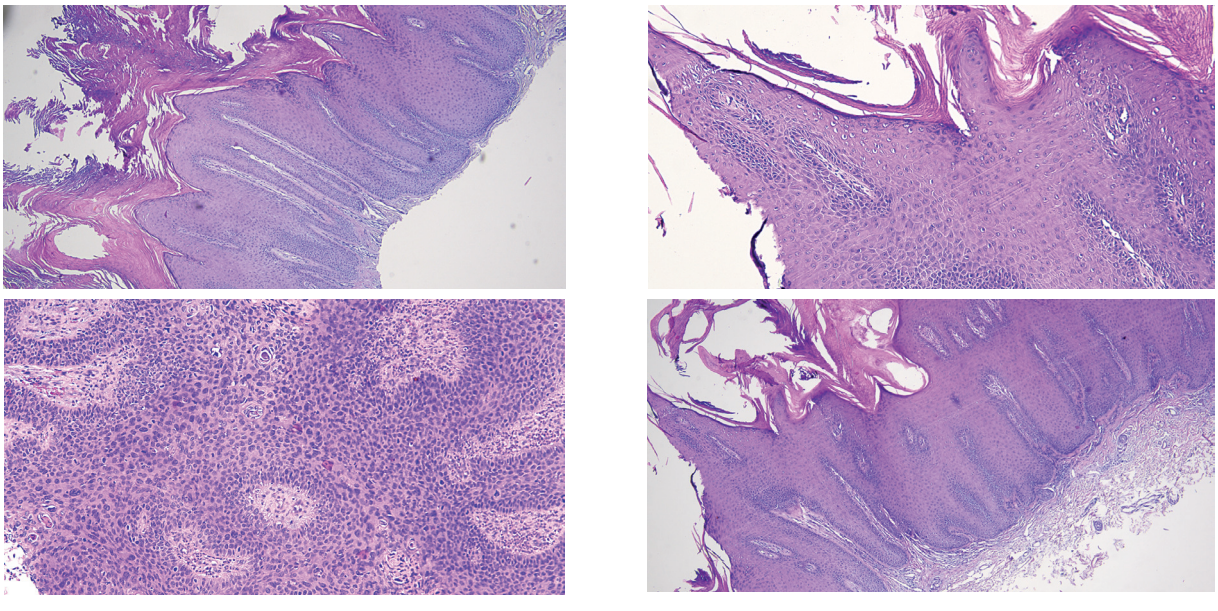


Фото 7



Фото 8

К статье У.Ю. Сабирова, К.А. Юлдашева, Ж.Р. Турдиева
«Кўп миқдорли кенг Бушке – Левенштейн кондиломалари»



Телеангиэктазии на коже щек



Гиперэластичность и складчатость кожи рук



Гиперподвижность суставов пальцев кистей



Гиперрастяжимость кожи голеней

Фото 9

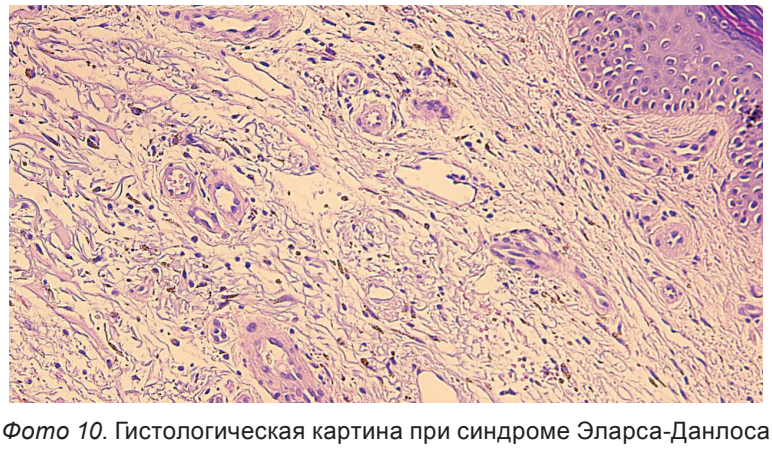


Фото 10. Гистологическая картина при синдроме Эларса-Данлоса

К статье А.Б. Рахматова, С.Ш. Бегимкулова, И.А. Самарходжаевой
«Синдром Элерса-Данлоса: клинический случай в дерматологии»



До лечения

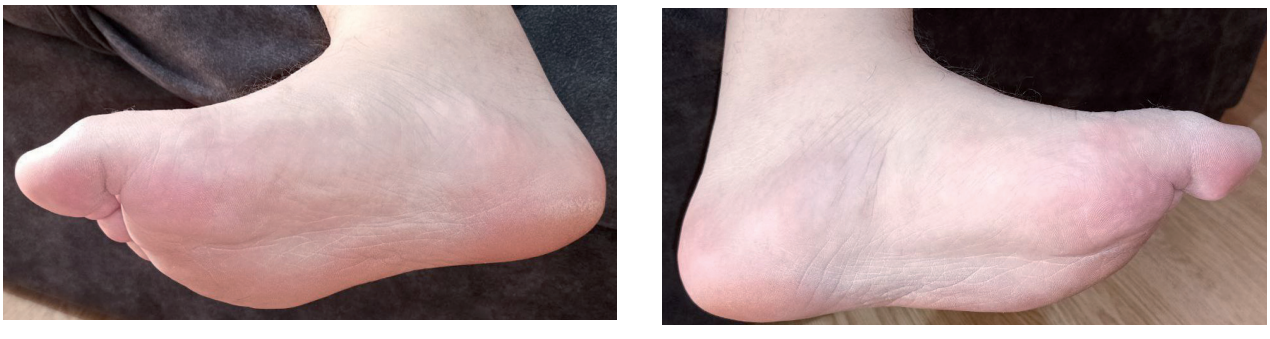


Фото 11. После лечения

К статье М.И. Абдуллаева, Д.Ж. Набиевой, Н.Н. Ахмедгалиевой
«Случай микоза стоп у больной в реабилитационном этапе после коронавирусной инфекции»



Фото 12.

К статье Ш.З. Мавляновой, А.И. Исмагилова, М.С. Мутавалиева, Ш.Т. Ганиевой
«Клинический случай ксеродерма пигментная»



◄ *Фото 13.* Атрофические очаги красного плоского лишая на левой конечности

К статье А.Ш. Иноятова, М.М. Джаббарова, А.Б. Рахматова, Н.А. Мустанова
«Случай атрофической формы красного плоского лишая»



Фото 14. Поражение обеих кистей с выраженной инфильтрации кожи ладоней и контрактуры пальцев кистей



Фото 15. Внешний вид кистей у девочки с ладонно-подошвенной кератодермией



Фото 16. Окраска, локализация и выраженность воспалительной реакции у мальчика с наследственной формой ладонно-подошвенной кератодермии



Фото 17. Проявления наследственной ладонно-подошвенной кератодермии у членов одной семьи

К статье А.Б. Рахматова, Д.С. Джалилова, А.А. Абдурашидова
«Случай наследственного трансградиентного кератоза»





Фото 18

К статье Э.Х. Саиткулова. «Клинический случай туберозного склероза»

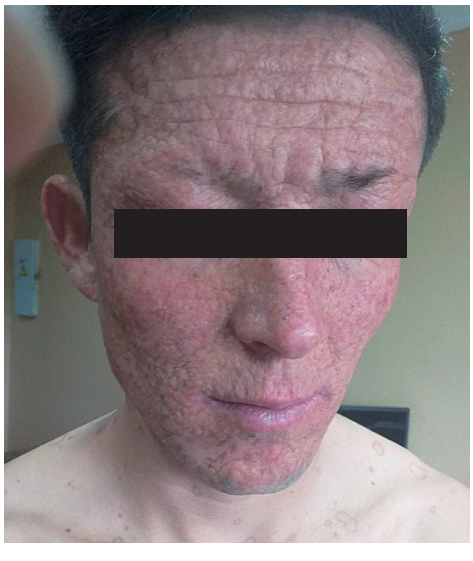


Фото 19. Очаги поражения на коже лица.



Фото 20. Очаги поражения на коже спины



Фото 21. Очаги поражения на тыльной поверхности левой руки

К статье А.Б. Рахматова, Ш.Х. Махмудова, И.Т. Насриддинова. «Случай порокератоза Мибелли»















К статье А.Б. Рахматова, А.А. Коваленко, Н.А. Расуловой
«О проведении 31 мая 2023 года V Международном Конгрессе Подологии»





К статье А.Б. Рахматова, М.К. Халдарбекова
«О проведении Международной научно-практической конференции
«Инновационные технологии в диагностике и лечении наследственных заболеваний кожи»
(16 июня 2023 г., г. Ташкент)