ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

АССОЦИАЦИЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ УЗБЕКИСТАНА

DERMATOVENEROLOGIYA VA ESTETIK TIBBIYOT

ILMIY-AMALIY JURNAL

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 2008 году

№ 4 / 2025 (68)

ТАШКЕНТ 2025

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: center@dermatology.uz
www.dermatology.uz

Редакционная коллегия:

Главный редактор – д.м.н. проф. Сабиров У. Ю.
Зам. гл. редактора – к.м.н. Джалилов Д. С.
Отв. секретарь – Рахматова М.С.
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. Иноятов А.Ш., д.м.н. Ибрагимов Ш.И., д.м.н. Ходжаева Н.Б., д.м.н. Порсохонова Д.Ф., д.м.н. Азимова Ф.В.

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)
Гизингер О.А. (Россия)
Гранштейн Р. (США)
Исмаилова Г.А. (Ташкент)
Карабаева И.Т. (Ташкент)
Керимов С.Г. (Азербайджан)
Климко Н.Н. (Россия)
Конников Н. (США)
Кубанов А.А. (Россия)
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)
Разнатовский К.И. (Россия)
Рубинс А.Я. (Латвия)
Самцов А.В. (Россия)
Сергеев А.Ю. (Россия)
Степаненко В.И. (Украина)
Ташкенбаева У.А. (Ташкент)
Торелло Лотти (Италия)
Исмагилов А.И. (Ташкент)
Хабилов Н.Л. (Ташкент)
Хаитов К.Н. (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 00.12.2025. Формат 60 × 84 $^{1}/_{8}$.
Печать офсетная. Усл. п.л. 20,0 + 1 вклейка. Тираж 000. Заказ № 000.

Отпечатано в ООО «Niso nashriyot va matbaa uyi». Ташкентская область, Уртачирчикский район, «Машъал» МФЙ, д. 1.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ш.З. Мавлянова, С.З. Обидов, Ш.Ф. Садиев, Б.Д. Хайитов.
Глаукоцид в лечении эрозивно-язвенных поражений кожи 5

А.Б. Рахматов, Х.И. Насимов.
Клинические особенности онихомикозов у больных псориазом 11

А.Б. Рахматов, А.Р. Акромов.
Атипичные и резистентные формы дерматофитий 13

А.Б. Рахматов, Р.С. Хикматов.
Проблемы эффективности и безопасности применения глицирризиновой кислоты в дерматологии 16

У.Ю. Сабиров, Ж.Р. Хашимов, А.Б. Рахматов.
Клинические особенности течения и лечения разноцветного лишая 20

У.Ю. Сабиров, Ш.З. Мавлянова, Ш.Ш. Хонходжаев.
Оценка выявляемости аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма генотипов гена транскрипционного фактора гамма-рецептора гена PPARG2 Pro12Ala у больных атопическим дерматитом 26

Э.Х. Эшбоев, Б.Ш. Фаттахов.
Тери лейшманиози билан касалланиш динамикаси 33

Ш.З. Мавлянова, Х.М. Жаъфаров.
Новые подходы к поддерживающей наружной терапии у детей с атопическим дерматитом 36

Г.Р. Разикова.
Применение мочевины для коррекции нарушений кожного барьера у пациентов с атопическим дерматитом 42

Г.А. Султанходжаева.
Изучение состояние некоторых цитокинов у детей с алопецией 46

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Б. Рахматов, В.В. Сотникова.
Современные аспекты диагностики и лечения болезни Реклингхаузена 50

U.Yu. Sabirov, M.Z. Nazarova.
Teri fotokeksayishi: zamonaviy aspektlar 59

О.Г. Пягай.
Этиопатогенетические аспекты стероидного дерматита и перспективные направления в лечении 63

ОБМЕН ОПЫТОМ

У.А. Мирсаидова.
Сравнительный анализ структуры дерматопатий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 67

У.А. Мирсаидова
Сравнительный анализ структуры дерматопатий у пациентов с ожирением 72

У.А. Ташкенбаева, М.У. Хамраева, А.Ш. Алиев.
Оптимизация применения ботулотоксина в коррекции возрастных изменений кожи с использованием электромиографического контроля 77

У.Ю. Сабиров, Г.Б. Койлыбаева.
Комплексная оценка активности пузырчатки на основе клинических и серологических показателей 80

У.Ю. Сабиров, Е.В. Календарева, Н.Б. Ходжаева, М.М. Мирзаева.
Применение импульсного pdl лазера и тулиевого лазера в терапии акне 84

Ш.З. Мавлянова, Д.Р. Хакимов.
Анализ выявляемости аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма генотипов гена COMT G/A (Val/Met; H/L) 116790 у больных атопическим дерматитом 86

Ш.З. Мавлянова, А.И. Исмогилов, Ш. Азизкулов.
Полиморфизм генов глютатионтрансферазы GSTP1 в патогенезе псориаза.....93

Ш.З. Мавлянова, Х.М. Жафаров, Ю.А. Алимухамедова.
Результаты исследования про-ИЛ-21 и противовоспалительного ИЛ-10 цитокинов у детей с атопическим дерматитом.....99

Ф.В. Азимова, Ш.Ш. Шарахмедов. Новые патогенетические механизмы развития гнездной алопеции.....103

Ф.В. Азимова, Ш.Ш. Шорахмедов, К.Ш. Курбанова.
Сигнальные системы регуляции клеток при гнездной алопеции.....108

V.F. Baybekova.
Allergik rinit bilan kasallangan bemorlarda genetik markerlar tahlili..... 114

Н.П. Айдарова. Грибковая сенсибилизация – предиктор тяжелой бронхиальной астмы..... 119

Ш.З. Мавлянова, Ж.Б. Муллаханов, Б.Д. Хайитов. Клинико-биохимическая характеристика эндогенной интоксикации у больных акантолитической пузырчаткой.....122

У.Ю. Сабиров., Е.В. Календарева.
Новые подходы к определению тяжести акне с учетов результатов высокочастотного ультразвукового исследования кожи.....126

А.С. Якубова.
Топическая терапия и фотопротекция розацеа в современной дерматологии.....130

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Ш.З. Мавлянова, А.И. Исмагилов, М.С. Мутавалиев, А.А. Хамидуллаева.
Клинический случай пеллагроидного дерматита.....136

А.Б. Рахматов, Х.И. Насимов, В.В. Сотникова.
Редкая форма кожной Т-клеточной лимфомы: фолликулотропный грибовидный микоз.....138

А.Б. Рахматов, Х.И. Насимов, В.В. Сотникова.
Металейшманиоз как редкий вариант кожного лейшманиоза: опыт клинического наблюдения.....143

Г.Б. Пягай, Н.С. Ибрагимова.
К вопросу об онкологической настороженности дерматолога (на примере клинических случаев).....147

К.А. Абдуллаходжаев, Ш.Ш. Хонхожаев.
Псориаз у ребёнка с врождённым ихтиозом: клинико-морфологическое наблюдение.....150

А.Б. Рахматов, Х.И. Насимов, Ш.К. Юлдашева, В.В. Сотникова.
Узловатая эритема: клинический опыт и современные методы лечения.....153

К.А. Абдуллаходжаев, Ш.Ш. Хонходжаев.
Эктопия сальных желез (железы Фордайса) красной каймы губы: клинико-морфологический случай.....158

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК: 616.5-002.44/446-085

ГЛАУКОЦИД В ЛЕЧЕНИИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ

Ш.З. МАВЛЯНОВА, С.З. ОБИДОВ, Ш.Ф. САДИЕВ, Б.Д. ХАЙИТОВ

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

XULOSA

TERINING EROZIV-YARALI SHIKASTLANISHLARINI DAVOLASHDA GLAUKOTSID

Sh.Z. Mavlyanova, S.Z. Obidov, Sh.F. Sadiyev, B.D. Hayitov

Maqolada teri og‘ir kasalliklari (akantolitik po‘rsildoq, trofik yara, surunkali yarali piodermiya) bilan og‘rigan bemorlarda terining eroziv-yarali shikastlanishlarini davolashning yangi yondashuvlari taqdim etilgan. Mahalliy dori vositasi sifatida maqolada Glaukotsid kukunining yallig‘lanishga qarshi, yara bitkazuvchi ta’siri muhokama qilinadi. Preparatning tarkibi va ta’siri bayon etilgan. Glaukotsid kukunining terining eroziv-yarali shikastlanishlarida samaradorligi bo‘yicha klinik natijalari keltirilgan bo‘lib, preparatning yuqori samaradorligi va xavfsizligidan dalolat beradi va dermatologiya amaliyotida davolashda tavsiya etilishi mumkin.

Kalit so‘zlar: yaralar, eroziyalar, davolash, glaukotsid.

SUMMARY

GLAUCOCIDE IN THE TREATMENT OF EROSIVE-ULCERATIVE SKIN LESIONS

Sh.Z. Mavlyanova, S.Z. Obidov, Sh.F. Sadiyev, B.D. Khayitov

The article presents new approaches to treating erosive-ulcerative lesions of the skin in patients with severe skin diseases (acantholytic pemphigus, trophic ulcer, chronic ulcerative pyoderma). As a local preparation, the article discusses the anti-inflammatory, wound-healing effect of Glaucocide powder. The composition of the preparation and its action are described. Clinical results on the effectiveness of Glaucocid powder in erosive-ulcerative skin lesions have been presented, indicating the high effectiveness and safety of the drug, which can be recommended for dermatological practice.

Keywords: ulcers, erosions, treatment, glaucocide.

РЕЗЮМЕ

ГЛАУКОЦИД В ЛЕЧЕНИИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ

Ш.З. Мавлянова, С.З. Обидов, Ш.Ф. Садиев, Б.Д. Хайитов

В статье представлены новые подходы к лечению эрозивно-язвенных поражений кожи у больных с тяжелыми кожными заболеваниями (акантолитическая пузырчатка, трофическая язва, хроническая язвенная пиодермия). В качестве местного препарата в статье обсуждается противовоспалительное, ранозаживляющее действие порошка Глаукоцид. Описаны состав препарата и его действие. Приведены результаты клинических данных об эффективности порошка Глаукоцид при эрозивно-язвенных поражений кожи, свидетельствующие о высокой эффективности и безопасности препарата, что можно рекомендовать в дерматологическую практику.

Ключевые слова: язвы, эрозии, лечение, глаукоцид

Эрозивно-язвенные поражения кожи – это гетерогенная группа заболеваний, для которых общим признаком являются нарушение целостности кожного покрова и образование дефекта в пределах эпидермиса (эрозия) или доходящего до собственно дермы (язва). Несмотря на то, что эта проблема сохраняется не один десяток лет, сегодняшний день в литературе нет единой концепции патогенеза заболеваемости [2, 4, 5, 7, 8, 12, 13].

Проблема эрозивно-язвенных поражений кожи на протяжении многих десятилетий находится в центре пристального внимания клиницистов и специалистов разных специальностей. [Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Богданец Л.И. 2000]. Согласно статистики около 1–2 % трудоспособного населения раз-

витых стран страдает этой патологией в основном после 50 лет, причем заболеваемость наиболее часто регистрируется у лиц женского пола 2–3 раза чаще мужчин в соотношении 2:1 или 3,5 : 1. [Косенков А.Н. и др. 2005]. Клинические исследования узбекских ученых Мавляновой Ш.З., Обидова С.З. (2024) показало, что язвенные поражения кожи часто диагностировались у лиц активно-трудоспособного возрастах – 31–40 лет – 29,6 % и старше 50 лет – 40,6 % соответственно [7].

Следует сказать, что поражения кожи, характеризующиеся с нарушением ее целостности и образованием поверхностных – эрозивных участков или глубоких – язвенных поражений, могут наблюдаться при многих заболеваниях кожи [7, 8, 13]. Развитие этих морфологических элементов может быть обусловлено многочисленными факторами:

- локальной ишемией (нейротрофические язвы и др.).
- инфекционно-воспалительными процессами (пиодермии).
- Эндокринопатией (сахарный диабет, ожирение).
- Аутоиммунные заболевания (буллезные дерматозы).
- Нервными стрессами – при патомимии, в том числе и незначительно выраженными.
- Механическими травмами.
- Химические ожоги и др.

В дерматологической практике особую проблема создается при ситуации, при которой поверхностные эрозии и язвы у больных пузырными дерматозами, развивающиеся на коже после вскрытия первичных элементов – пузырей, возникающие в местах трения, давления, при травматизации кожи, носят длительный, торпидный характер, несмотря на проводимую системную терапию (вульгарная пузырчатка, буллезный пемфигоид и др.). Также в практике дерматологи сталкиваются с трудностями в лечении длительно незаживающих эрозивно-язвенных дефектов также при трофических язвах различного генеза, язвенной пиодермии [7–12, 14, 15].

Известно, что характер клинического течения и прогноз патологического процесса определяются нозологической формой заболевания. При этом общим фактором, ухудшающим как течение, так и прогноз любого патологического процесса, сопровождающегося образованием эрозивных и язвенных элементов, является присоединение вторичной инфекции, что требует назначения, помимо специальных (патогенетических) средств (глюкокортикостероиды – ГКС и иммунодепрессанты при пузырчатке, системных васкулитах; сосудорасширяющие препараты при трофических язвах; антибиотики при пиодермиях и т. д.), средств, направленных на стимуляцию заживления эрозий и язв, местных и системных антибактериальных препаратов (АБП) [1–3].

Однако применение как системных, так и топических препаратов может сопровождаться некоторыми побочными эффектами, а именно, иммуносупрессивным действием, торможением пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, что удлиняет или негативно сказывается на процессах эпителизации эрозивно-язвенных очагов. Причем, наблюдающаяся вторичная оппортунистическая инфекция, вызванной условно-патогенными микроорганизмами способствует хроническими и тяжелому течению заболевания., которая сопровождается экссудацией, гнойными выделениями, образованием серозных-кровянистых корок, образованием струпа из омертвевшей ткани и клеточного детрита и/или биопленок с трудом удаляемых. [Табалбыев А. Т., Ыдырысов И. Т. 2023]. Кроме того, даже внешне чистые раны, особенно посттравматические, могут быть контаминированы микроорганизмами, способными вызывать инфекционные осложнения.

В дерматологической практике особую актуальность представляет лечение эрозивно-язвенных поражений кожи. Помимо специальных (патогенетических) средств для лечения перечисленных заболеваний общим для этой группы заболеваний является терапия, направленная на стимуляцию заживления эрозий и язв. [Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В. 2000].

С целью изыскания новых терапевтических возможностей в Республиканском специализированной научно-практической медицинском центре дерматовенерологии и косметологии разработан новый отечественный препарат «Глаукоцид», относящийся к средствам антисептического действия новейшего поколения, в состав которого входят современный антисептик и поверхностно-активное вещество- активированный глауконит [12, 15]. Для снижения риска полипрагмазии и достижения эффекта регресса эрозивно-язвенных очагов без повышения дозы вводимых системных препаратов (ГКС, АБП и цитостатиков) у больных с эрозивно-язвенными поражениями кожи различной этиологии в комплексную терапию внедрено инновационный способ лечения с использованием ранозаживляющего и противовоспалтельного препарата «Глаукоцид». Препарат наносился путем нанесением (вспрыскивания) на очаги поражения 2–3 раза в день от 10 до 30 дней.

Цель исследования. Оценка противовоспалительной и ранозаживляющей эффективности препарата «Глаукоцид» у больных с эрозивно-язвенными поражениями кожи.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 67 больных с хроническими дерматозами в возрасте от 16 до 57 лет, получавшие стационарное лечение в клинике РСНПМУДВиК МЗ РУз.

По гендерному аспекту пациенты женского пола – 31 и 36 – мужского пола. По нозологической форме составили:

18 пациентов с акантолитической пузырчаткой (АП) (мужчины – 8, женщины – 10, средний возраст средний возраст составил 45,4 ± 4,2 года);

28 пациентов с трофическими язвами (ТЯ) (средний возраст – 45,5±2,4 года, женщин – 12, мужчин – 16);

21 больных хронической язвенной пиодермией с эрозивно-язвенными дефектами (ХЯП) (средний возраст – 34±2,5 года, среди них женщин – 9, мужчин –12).

У всех больных кожное заболевание носили хронический рецидивирующий характер с длительностью заболевания от 1 до 6 лет. Согласно анамнеза больные ранее неоднократно получали системную и наружную терапию в амбулаторном и стационарных условиях с достижением клинической ремиссии сроком от 4 месяцев до 1 года. Во время проведения данного наблюдения больным назначалась системная терапия согласно стандарту с учетом тяжести заболевания, предусмотренная клиническими протоколами и рекомендациями (КР) и в качестве наружного средства использовали ранозаживляющий порошок Глаукоцид.

Для оценки мониторинга клинических проявлений использовалась «Индивидуальная карта оценки эффективности применения препарата» с указанием демографических данных, предыдущих методов лечения и их эффективности/неэффективности; также регистрировались клинические проявления в динамике процесса в зависимости от сроков терапии. Показатели раневого процесса (симптомы и жалобы) в баллах с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), которая была предложена Зильберберг Н.В., Кохан М.М., Кащеева Я.В. (2024), где балы рассчитывались от 0 до 10 баллов. («0» – отсутствие симптома, а «10» – максимальная его выраженность) [9]. Степень влияния заболевания на качество жизни пациентов оценивалась по стандартному показателю дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) до начала и после окончания наружной терапии. Дополнительно в карте фиксировали переносимость наружной терапии и наличие у пациентов нежелательных явлений (НЯ) при применении порошка Глаукоцид, их частоту и выраженность.

Порошок Глаукоцид наносился в очаг эрозивно-язвенных поражений кожи после обработки антисептическим раствором толщиной менее 2 мм ежедневно 2 раза в день в течение 10 дней стационарного лечения. Сверху покрывался стерильным перевязочным материалом. И через 6 часов смазывали топические комбинированные мази. После стационарного лечения в качестве поддерживающей терапии нанесение порошка выполняли с частотой, достаточной для ускорения заживления раны в течение от 15 до 30 дней.

Для оценки терапевтической эффективности больные разделены на 2 группы: I – группа (основная группа) – 37 больных, получавшие ранозаживляющий порошок «Глаукоцид» в комплексной терапии и II – группа (контрольная) – 30 пациентов, получавшие комплексную терапию без наружного применения порошка Глаукоцид.

У всех больных проводили клинические, микробиологические и статистические исследования. Статистическая обработка данных с использованием методов описательной статистики.

Результаты исследования. Кожно-патологический процесс у больных с акантолитической пузырчаткой носил распространенный, воспалительный, эрозивный характер, местами отмечали появление вялых пузырей с длительностью заболевания от 1 до 7 лет. На момент осмотра у больных отмечали множественные эрозивные очаги различных размеров от 0,75 до 5,0–8,0 см в диаметре с обильным серозно-гнойным отделяемым, часть из них – покрытые серозно-гнойными корочками. Пациенты с обострением вульгарной пузырчатки получали базисную терапию, включающую системные ГКС и метотрексат, на фоне которой сохранялись множественные эрозивные высыпания. Среди 18 больных с АП 8 пациентам назначали наружную терапию с применением порошка «Глаукоцид» и 10 пациентом – топическую противовоспалительную терапию на фоне применения комплексной терапии системного характера.

Данные о клиническом мониторировании эффективности терапии представлены в (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная оценка динамики регресса симптомов у больных АП основной и контрольной группы (*n* = 18)

Показатели	До лечения M±m		На 3-й день лечения M±m		10-й день лечения M±m	
	I группа *n* = 8	II группа *n* = 10	I группа *n* = 8	II группа *n* = 10	I группа *n* = 8	II группа *n* = 10
боль, жжения	9,3±0,3	9,2±0,3	5,4±0,4*	7,8±0,2	0,2±0,07**	2±0,3**
перифокальный отек	7,1±0,2	8,3±0,2	3,1±0,4*	6,8±0,2	0,1±0,03**	0,6±0,08**
эритема кожи	9,5±0,2	9,3±0,2	4,1±0,3*	6,5±0,3*	0,1±0,02**	2,5±0,3**
степень экссудации	9,1±0,2	9,4±0,2	4,1±0,2*	7,3±0,2		0,6±0,06**
грануляция			3,4±0,2	1,5±0,2	7,9±0,06**	4,5±0,2**
начало эпителизации			4,7±0,2	1,5±0,2	8,8±0,2**	5,5±0,2**

Примечание: * показатель достоверности по отношению показателей до лечения; ** – показатель достоверности по отношению показателей на 3-й день лечения; (P < 0,05).

До лечения кожно-патологический процесс у больных АП имел выраженный воспалительный процесс, местами отмечали язвенно-эрозивные участки, с обрывками эпителия, эритемой кожи (9,5±0,2 и 9,3±0,2 баллов) с серозно-гнойными выделениями (9,5±0,2 и 9,3±0,2 балла). Субъективно больных беспокоило болезненность в очагах поражения и в среднем составило 9,3±0,3 балла соответственно.

На 3-й день лечения наружного применения порошка Глаукоцид в больных I – группы выраженность болевых ощущений уменьшалось в 1,7 раз (5,4±0,4 балл) , а во II – группе – в 1,2 раза (7,8±0,2 балл), эритема вокруг эрозивных очагов снизилась до 4,1±0,3 балла, а во II группе – до 6,5±0,3 баллов, степень экссудации сократился в I – группе до 4,1±0,2 и во II группе – до 6,5±0,3 баллов соответственно. Наблюдалось появление грануляций на 3-й день лечения – в основной группе – 3,4±0,2 балла и начало краевой эпителизации – в I – группе 4,7±0,2 балла, а II группе – 1,5±0,2 балла соответственно. Заживление раны (в % от исходной площади) наступало в короткое время и в 3,1 раза превышал показателей контрольной группы.

На 10-й день от начала наружной терапии порошком Глаукоцид в основной группе полностью исчезли болевые ощущения в местах эрозивных и язвенных высыпаний, отмечалось отсутствие перифокального отека и эритемы, язвенные дефекты практически очистились. Визуализировались активные мелкие грануляции в длительно незаживающих глубоких эрозивно-язвенных очагах (7,9±006,4 балла), наблюдалась активная краевая эпителизация (8,8±0,2 балла). В контрольной группе грануляция составило – 4,5±0,2 баллов, эпителизация – 5,5±0,2, что в 1,7 и 1,6 был ниже по сравнению с показателями основной группы. Клинический пример представлен *(см. вклейку фото 1, А, Б).*

Таблица 2

Сравнительная динамика регресса симптомов у больных трофической язвой основной и контрольной группы (*n* = 28)

Показатели	До лечения M±m		На 3-й день лечения M±m		10-й день лечения M±m	
	I группа *n* = 15	II группа *n* = 13	I группа *n* = 15	II группа *n* = 13	I группа *n* = 15	II группа *n* = 13
боль, жжения	9,3±0,2	9,4±0,2	6±0,2*	8±0,2	0,2±0,02**	3,05±0,2**
перифокальный отек	9,5±0,1	9,5±0,1	4,4±0,2*	7,5±0,1	0,2±0,02**	1,8±0,1**
эритема кожи	9,2±0,2	9,5±0,1	5,0±0,2*	6,1±0,2*	0,4±0,03**	2,4±0,2**
степень экссудации	9,2±0,2	9,2±0,2	2,5±0,1*	5,5±0,14*		0,9±0,3**
грануляция			1,8±0,2	0,2±0,02	7,1±0,2**	3,6±0,1**
начало эпителизации			3,3±0,2	1,4±0,13	7,3±0,14**	3,2±0,2**

Примечание: * показатель достоверности по отношению показателей до лечения; ** – показатель достоверности по отношению показателей на 3-й день лечения; (P<0,05).

Согласно таблицы 2, где представлены рассасывания кожно-патологического процесса у больных ТЯ в процессе лечения на 3-й и 1-й день терапии. В I – группе больных, где получали в комплексной терапии порошок Глаукоцид болевые ощущения в очагах поражения снизились в 1,5 раза, тогда как в контрольной группе (без Глаукоцида) – в 1,2 раза, серозно-гнойное отделяемое различной степени интенсивности – в I группе в среднем составило 2,5±0,1 балла, эритема по периферии язвенных очагов – 5,0±0,2 баллов, что в 3,7 раза уменьшалось по сравнению с исходными показателями. Тогда как во II группе – эритема и степень гнойного выделения уменьшалось в 1,5 и 1,7 раз по сравнению с исходными. На 10-й день лечения у больных основной группы получавшие глаукоцид рассасывания кожно-патологического процесса заметно отличалось от контрольной группы, и характеризовалось исчезновением болезненности, остановкой гнойных выделений, выраженностью грануляцией и эпителизацией, что составило в среднем 7,1±0,2 и 7,3±0,14 баллов соответственно. Регресс язвенного процесса в 2,3 раза было выше по сравнению с показателями контрольных ли и составило 70,3 % от такового до начала терапии. Клинический пример представлен *(см. вклейку фото 2, А, Б)*.

Клинические наблюдения также проводили у больных с хронической пиодермией. Для оценки получаемой терапии больные были разделены на 2 группы: I – основная группы (11), получавшие комплексную антибактериальную терапию с применением порошка Глаукоцид и II – группы – только антибактериальную терапию как системного, так и наружного характера (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная динамика регресса симптомов у больных язвенной пиодермией основной и контрольной группы (*n* = 21)

Показатели	До лечения M±m		На 3-й день лечения M±m		10 -й день лечения M±m	
	I группа *n* = 11	II группа *n* = 10	I группа *n* = 11	II группа *n* = 10	I группа *n* = 11	II группа *n* = 10
боль, жжения	8,1±0,2	9,4±0,2	2,4±0,1*	5,2±0,2*	0,1±0,01**	2,1±0,2**
перифокальный отек	9,6±0,1	9,6±0,1	3,1±0,1*	3,8±0,1*	0,1±0,01**	0,9±0,1**
эритема кожи	9,1±0,2	9±0,2	2,9±0,2*	4,5±0,1*	0,2±0,02**	1,4±0,1**
степень экссудации	9,6±0,1	9,7±0,1	2,3±0,1*	3,7±0,1*		0,7±0,03**
грануляция			2,7±0,2	0,7±0,03	7,3±0,2**	4,2±0,2**
начало эпителизации			4,3±0,2	1,4±0,1	9,1±0,2**	5,2±0,2**

Примечание: * показатель достоверности по отношению показателей до лечения; ** – показатель достоверности по отношению показателей на 3-й день лечения; (P<0,05).

Как следует из таблицы, регресс кожно-патологического процесса у больных основной группы, получавшие порошок глаукоцид наступало в короткие сроки, характеризующиеся в уменьшении болевых ощущений в 3,3 раза (2,4±0,1 балла), гнойных выделений – (в 4,2 раза (2,3±0,1 балла), эритемы – в 3,1 раза (2,9±0,2), которые полностью исчезали на 10-й день лечения. При этом появления заметной грануляции и начало эпителизации в 1,7 раз превышало показателей контрольной группы, что характеризовала повышения лечебной эффективности в 73 % случаев при комплексном использовании порошка Глаукоцид. Полученные результаты имели статистически достоверный характер (P<0,05). Клинический пример представлен *(см. вклейку фото 3, А, Б)*.

Во время использования порошка Глаукоцид побочных эффектов не отмечали. Переносимость препарат имел удовлетворительный характер.

Нами проведена оценка дерматологического индекса качества жизни больных на фоне получаемой инновационной наружной терапии (табл. 4).

Таблица 4

Оценка дерматологического индекса качества жизни у обследованных больных на фоне лечения (M±м; балл)

ДИКЖ	АП		ТЯ		ЯПК	
	I группа n=11	II группа *n* = 10	I группа *n* = 11	II группа *n* = 10	I группа *n* = 11	II группа *n* = 10
до лечения	28,8±0,2*	28,5±0,3*	29,2±0,2*	28,8±0,2*	28,3±0,2*	27,8±0,3
после лечения	13,8±0,3	21,3±0,14	15,7±0,2	21,8±0,4	15,1±0,2	21,3±0,3

Примечание: * показатель достоверности по отношению после лечения (P<0,05).

Как следует из таблицы, динамика индекса ДИКЖ у обследованных больных имели особенности течения. Так, в группе больных, получавшие комплексное лечение с применением наружного назначения порошка Глаукоцид индекс ДИКЖ достоверно снижались по сравнению показателями до лечения и в среднем составляли в группе больных АП – 13,8+0,3 баллов, у больных ТЯ – 15,7+0,2 баллов и в группе больных с ЯПК – 15,1+0,2 баллов соответственно. Тогда как у больных контрольной группы индекс ДИКЖ в 1,5 и 1,4 раза было выше по сравнению с показателями основной группы обследуемых больных.

Заключение. Резюмируя полученные результаты клинического исследования противовоспалительного и ранозаживляющего порошка Глаукоцид в лечении эрозивно-язвенных поражениях кожи различной этиологии (акантолитической пузырчатки, трофической язвой и язвенной пиодермии кожи) можно сказать, что использование в комплексном лечении порошка способствует ускорению рассасывания и регресса кожно-патологического процесса по сравнению с больными получавшие стандартную терапию.

ВЫВОДЫ

1. Порошок Глаукоцид обладает выраженным ранозаживляющим, противовоспалительным действиями, ускоряет регресс и процессы заживления.

2. Динамика индекса ДИКЖ до и после проведенного лечения свидетельствовала о практически восстановлении качества жизни пациентов, применявших порошок Глаукоцид.

3. Порошок Глаукоцид удобен в применении, обладает хорошей переносимостью, без побоч-

ных эффектов, что можно рекомендовать в комплексной терапии эрозивно-язвенных поражениях кожи, способствующий повышению терапевтической эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.С., Левчик Е.Ю. Опыт применения раствора и геля «Пронтосан» в местном лечении гнойных ран различного происхождения. УРМЖ. 2009. № 1. С. 71–75 / Vorobyev A.S., Levchik E. Yu. S. Solution and gel «prontosan» in local treatmentof different purulent wounds. URMZh. 2009; 1: 71–75. (In Russ.)
2. Гринцов А.Г., Гринцова А.А., Каратаева К.О. Комплексное лечение венозных трофических язв нижних конечностей. Флебология. 2022. № 2–2 (16). С. 35. / Grintsov A.G., Grintsova A.A., Karataeva K.O. Complex treatment of venous trophic ulcers of the lower extremities. Flebologiya, 2022. Vol. 2–2 (16). P. 35. (In Russ.)
3. Еньчева Ю.А., Кузнецова М.В., Рубцова Е.А., Афанасьевская Е.В., Самарцев В.А. Влияние хлоргексидина и «Пронтосана» на биопленку, сформированную staphylococcus aureus (исследование in vitro). Пермский медицинский журнал. 2015. № 1. С. 84–91. / Encheva Yu. A., Kuznetsova M. V., Rubtsova E.A., Afanasievskaya E.V., Samartsev V.A. Chlorhexidine and «Prontosan» effect on biofilm formed by Staphylococcus aureus (in vitro study). Permskiy meditsinskii zhurnal 2015. 32 (1). P. 84–91. (In Russ.)
4. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Богданец Л.И. Лечение трофических язв венозной этиологии // Consilium medicum. 2000. Т. 2, № 4. С. 6–12.
5. Косенков А.Н. и др. «Патогенез и диагностика хронической венозной недостаточности нижних конечностей с трофическими нарушениями» // Хирургия. 2005. № 5. С. 60–64.
6. Крылов К. М., Крылов П. К. Современные возможности местного лечения ожогов. Амбулаторная хирургия. 2010. № 1(37). С. 30–35. / Krylov K.M., Krylov P.K. Modern opportunities of local treatment of burns. Ambulatornaya khirurgiya. 2010. Vol. 1 (37). P. 30–35. (In Russ.)
7. Мавлянова Ш.З., Обидов С.З., Современные представления о патогенезе и клиническом течении трофических язв // Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2020. № 1–2(45–46). С. 33–38 (14.00.00; № 1).
8. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Алчангян Л.В. Эрозивно-язвенные поражения кожи // Consilium Medicum. 2000. Т. 2. № 5. С. 194–199.
9. Зильберберг Н.В., Кохан М.М., Кащеева Я.В. Наружная терапия эрозивно-язвенных поражений кожи при хронических дерматозах/ Наружная терапия эрозивно-язвенных поражений кожи при хронических дерматозах. Лечащий Врач. 2024. № 11(27). С. 9–15. https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.001
10. Самойлова К.А. Механизмы противовоспалительного, иммуномодулирующего, ранозаживляющего и нормализующего обмен веществ действия света прибора «Биоптрон». Вестник СурГУ. Медицина. 2010. № 4. С. 119–126.
11. Табалбыев А.Т., Ыдырысов И.Т. Особенности препарата Пронтосан в комплексном лечении гнойных ран. Бюллетень науки и практики. 2023. № 12(9). С. 222–227. / Tabalbyev A.T., Ydyrysov I.T. Features of the drug Prontosan in the complex treatment of purulent wounds. Bulleten nauki i praktiki. 2023. Vol. 12 (9). P. 222–227. (In Russ.)
12. Хакимов Д.Р., Обидов С.З., Садиев Ш.Ф., Закиров Б.Х. и др. Инновации в лечении язвенных поражений кожи.// Дерматовенерология и эстетическая медицин. Научно-практический журнал. 2024. № 1(61). С. 104–108.
13. Falanga V. «Wound Bed Preparation and the Role of Enzymes: A Case for Multiple Actions of Therapeutic gents» // Wounds. 2002. Vol. 14(2). P. 47–57.
14. Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. Curr. Microbial. Immunol. 2008. Vol. 322. P. 107–131.
15. Obidov S.Z., Sadiyev Sh.F., Zakirov B.Kh. Khonkhadjayev Sh.Sh et all. Experimental use of glauconite in the treatment of trophic ulcers in white rats.// Journal of Advanced Zoology ISSN: 0253–7214 Volume 44 Special Issue-2 Year 2023 Page 4768:4776

УДК: 616.517:616.596-07-08

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОНИХОМИКОЗОВ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

А.Б. РАХМАТОВ, Х.И. НАСИМОВ

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

ХУЛОСА

ПСОРИАЗ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ОНИХОМИКОЗЛАРНИНГ КЛИНИК ХУСУСИЯТЛАРИ

А.Б. Рахматов, Х.И. Насимов

Псориаз, хусусан, псориатик ониходистрофия билан огриган беморларда тирнок пластинкаларидан аникланган турли хил замбуруг инфекциялари (ПИФ, ПЦР) шахсий кузатувлари келтирилган. Онихомикоз мавжудлиги псориатик жараённинг клиник кечишига таъсир курсатади ва тизимли антимикотик терапия утказишни талаб этади.

Калит сўзлар: псориаз, онихомикозлар, клиника, диагностика, даволаш.

SUMMARY

CLINICAL FEATURES OF ONYCHOMYCOSIS IN PATIENTS WITH PSORIASIS

A.B. Rakhmatov, Kh.I. Nasimov

This paper presents the authors own observations of patients with psoriasis, particularly those with psoriatic onychodystrophy, in whom various types of fungal infections (FM, PCR) were detected in the nail plates. The presence of onychomycosis influences the clinical course of the psoriatic process and necessitates systemic antifungal therapy.

Keywords: psoriasis, onychomycosis, clinical features, diagnosis, treatment.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОНИХОМИКОЗОВ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

А.Б. Рахматов, Х.И. Насимов

Приводятся собственные наблюдения больных псориазом, в частности, псориатической ониходистрофией, у которых в ногтевых пластинках выявляются различные виды грибковой инфекции (ПИФ, ПЦР). Наличие онихомикоза отображается на клиническом течении псориатического процесса и требует проведения системной антимикотической терапии.

Ключевые слова: псориаз, онихомикозы, клиника, диагностика, лечение.

Онихомикоз является распространенным грибковым заболеванием и по разным оценкам поражает до 5 % населения планеты [2, 3, 4, 7]. Последние десятилетия современная фармакологическая индустрия предлагает высокоэффективные антимикотические препараты как системного, так и местного действия, позволяющие в сроки от нескольких месяцев до года получить клинико-микологическое излечение. Однако существует ряд пациентов, у которых антимикотическая терапия не во всех случаях оказывает желаемый результат [2, 3]. К этому контингенту относятся пожилые пациенты, больные сахарным диабетом, пациенты с ортопедическими патологиями нижних конечностей, пациенты с иммунодефицитом, а также пациенты, страдающие псориатической ониходистрофией [1, 5, 8, 9, 10].

Следует указать, что псориаз и онихомикоз имеют множество схожих клинических проявлений. Как известно, здоровая ногтевая пластинка является естественным защитным барьером для проникновения в нее грибковой инфекции, а дистрофически измененная, с рыхлым субунгвальным гиперкератозом пластинка у больных псориазом способствует адгезии и инфильтрации в ногтевой кератин патогенных грибов [2, 3]. Наличие онихолизиса приводит к формированию полости и каналов, в которой сохраняется влажная среди, где фиксируются и дальше распространяются колонии патогенных грибов [3]. Больные псориазом принимают при лечении разнообразные иммунодепрессанты (циклоспорин, метотрексат и биологические препараты), которые в свою очередь могут провоцировать и поддерживать распространение грибковой инфекции в каналах ногтевой пластинки, усиливая их векторную скорость проникновения [1, 3, 6, 10].

Цель исследования. Изучение клинических особенностей онихомикоза у больных псориазом и разработка метода корригирующей терапии.

Материалы и методы исследования. В отделении дерматомикологии РСНПМЦДВиК МЗ РУз находилось под наблюдением 120 больных псориазом (мужчин-, женщин-) в возрастной группе 20–47 лет. Давность заболевания составляла 8,3±1,7 лет. Были выделены следующие

клинические формы дерматоза: вульгарная – у 45 (37,5 %), экссудативная – у 16 (13,3 %), артропатическая – у 39 (32,6 %), эритродермическая – у 10 (8,3 %) и пустулезная – у 10 (8,3 %) пациентов. Явления ониходистрофии (симптом «масляного пятна», «наперстка» и др.) были установлены у 73 из 120 (60,8 %) больных псориазом. Все указанные пациенты прошли микологическое обследование пораженных ногтей с помощью микроскопических, культуральных исследований и генодиагностики (ПЦР в режиме реального времени). Патогенные грибы (дерматофитные, дрожжевые и плесневые) были выявлены у 40 из 73 (54,8 %) больных с псориатической ониходистрофией.

Следует указать, что нами были выявлены определенные клинические особенности псориатической ониходистрофии и пораженных патогенными грибами ногтевые пластинки больных псориазом. В первую очередь, это касалось окраски ногтевых пластинок, которые при наличии грибковой инфекции имели грязно-желтоватый цвет и выраженный онихогрифоз. Некоторые отличительные особенности указаны *(см. вклейку фото 4).*

Отмечается тотальный онихомикоз и выраженная лейконихия всех ногтевых пластин.

При установлении грибковой инфекции в ногтевых пластинках у больных псориазом назначался системный антимикотический препарат тербинафинового ряда в дозировке 250 мг/сут, подологический педикюр с обработкой ногтевых пластин фрезой 1 раз в 2 недели и наружное применение лака Офломин 2 раза в неделю. Продолжительность лечения составляла от 4 до 6 месяцев и определялась индивидуально в зависимости от значений индекса КИОТОС. В период лечения больным рекомендовалось избегать применения топических кортикостероидных средств в области ногтевых пластин и ногтевых валиков. Тем больным, которые получали системную антимикотическую терапию проводили мониторинг биохимических показателей (печеночные ферменты, билирубин и др.) до лечения и во время приема тербинафина с частотой 1 раз в 2 недели.

Полученные результаты. У 40 из 73 (54,8 %) больных псориазом был подтвержден онихомикоз (присоединение грибковой инфекции на ранее имевшуюся псориатическую ониходистрофию). Наиболее частым поражением были явления онихогрифоза (38–95 %), наперстковидные вдавления (22–55 %), онихолизис (29–72,5 %), трахионихия (16–40 %). При оценке толщины субунгвального гиперкератоза нужно отметить, что у 4 (10 %) пациентов данное явление отсутствовало, у 12 (30 %) пациентов проявления гиперкератоза составляло около 1 мм, у 24 (60 %) пациентов гиперкератоз составлял более 2 мм. Глубина поражения ногтевой пластинки менее 1/3 ее длины отмечалась у 7 (17,5 %) пациентов, у 16 (40 %) более 1/3 пластины и еще 17 (42,5 %) пациентов имели тотальное поражение хотя бы одной ногтевой пластинки.

Проведенное антимикотическое лечение привело к улучшение внешнего вида ногтевых пластинок, а их санация от грибковой инфекции в среднем наступала на 2–3 месяц лечения. Среди наблюдаемых 40 пациентов псориазом с наличием грибковой инфекции только у одного из них через 6 месяцев были выявлены мицелии патогенных грибов, причем без каких-либо клинических проявлений онихомикоза. Следует указать, что все указанные пациенты получали стандартное лечение, включающее прием метотрексата или сандимунна. Следует отметить, что регресс псориатических элементов у больных с наличием грибковой инфекции значительно удлинялся, в некоторых случаях примерно в 2 раза.

Заключение. Необходимо указать, что среди больных псориазом значительно увеличивается количество лиц, подверженных развитию грибковой инфекции и появлению онихомикозов, особенно при использовании цитостатических и биологических препаратов. Кроме того, наличие грибковой инфекции может приводить к развитию микогенной сенсибилизации, которая, в свою очередь, осложняет течение псориатического процесса. Результаты собственных исследований указывают на тяжесть и глубину поражения ногтевых пластин у больных псориазом. В практике появляются определенные сложности в плане терапии онихомикоза у пациентов, страдающих псориазом, в особенности использования иммуносупрессивной терапии в период антимикотического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рахматов А.Б. Псориатическая болезнь. – Ташкент. 2019. С. 237.
2. Рахматов А.Б., Равшанова Д.Т. Болезни ногтей. – Ташкент. 2019. С. 239.
3. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции Руководство для врачей. – Москва: «БИНОМ». 2008. С. 480.
4. Christenson J., Peterson G., Naunton M. Challenges and opportunities in the management of onychomycosis. J Fungi. 2018. Vol. 4. P. 87.
5. Haneke E. Differential diagnosis of nail psoriasis and onychomycoses: a report based on 40 years of specialized nail consultations. EMJ Dermatol. 2020. https://doi.org/10.33590/emjdermatol/20-00008
6. Gupta A.K., Versteeg S.G. Fungal infections in psoriasis. The role of Candida albicans and Malassezia. J Cut Med Surg. 2017. Vol. 21(6). P. 525–531.

7. Gupta A.K., Wang T., Polla Ravi S. Epidemiology of onychomycosis in the United States characterized using molecular methods. J Fungi. 2024. Vol. 10. P. 633.
8. Kyriakou A., Zagalioti S.C., Trakatelli M.G., Fotiadou C. Fungal infection and nail psoriasis:an update. J Fungi (Basel). 2022. Vol. 8(2). P. 154.
9. Lima M.A., Souza R.P. Onychomycosis in psoriatic nails: clinical and mycological evaluation. Ann Bras Dermatol. 2020. Vol. 95(2). P. 178–182.
10. Rigopoulos D., Papanagiotou V., Daniel R., Paraccini B.M. Onychomycosis in patients with nail psoriasis: a point to point discussion. Mycoses. 2017. Vol. 60. P. 6–10.

УДК: 616.5-002.828-07-08

АТИПИЧНЫЕ И РЕЗИСТЕНТНЫЕ ФОРМЫ ДЕРМАТОФИТИЙ

А.Б. РАХМАТОВ, А.Р. АКРОМОВ

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

ХУЛОСА

АТИПИК ВА РЕЗИСТЕНТ ШАКЛДАГИ ДЕРМАТОФИТИЯЛАР

А.Б. Рахматов, А.Р. Акромов

Атипик микоз белгилари ва даво жараёнига нисбатан юкори торпидлик билан намоён булган трихофития билан касалланган беморларнинг клиник кузитувлари келтирилган. Тербинафинга сезгирлик генларини аникловчи махсус ПЦР-диагностика усулларидан фойдаланиш ушбу микозларни даволаш самарадорлигини оширишга ёрдам беради.

Калит сўзлар: дерматомикозлар, клиника, диагностика, ПЦР-тадкикотлар, даволаш.

SUMMARY

ATYPICAL AND RESISTANT FORMS OF DERMATOPHYTOSIS

A.B. Rakhmatov, A.R. Akromov

The article presents clinical observations of patients with trichophytia exhibiting atypical manifestations of mycosis and pronounced torpidity in response to ongoing therapy. The use of specific PCR diagnostic methods (genes associated with terbinafine sensitivity) allows for improved treatment of these mycoses.

Keywords: dermatomycoses, clinical features, diagnostics, PCR-studies, treatment.

РЕЗЮМЕ

АТИПИЧНЫЕ И РЕЗИСТЕНТНЫЕ ФОРМЫ ДЕРМАТОФИТИЙ

А.Б. Рахматов, А.Р. Акромов

Приводятся клинические наблюдения больных трихофитиями с атипичными проявлениями микоза и выраженной торпидностью в отношении проводимой терапии. Использование специальных методов ПЦР-диагностики (гены чувствительности к тербинафину) позволяет улучшить терапию указанных микозов.

Ключевые слова: дерматомикозы, клиника, диагностика, ПЦР-исследования, лечение.

В последние годы во всех странах отмечается учащение случаев атипичных форм дерматомикозов, в частности, трихофитий [1, 5, 6, 8]. Кроме того, многочисленные клинические наблюдения указывают на устойчивость микозов к проводимой антимикотической терапии, особенно к препаратам тербинафинового ряда [2, 9]. Подтверждение микробиологической резистентности возбудителей дерматофитий, прежде всего tinea corporis et cruris, требует выявления специфических мутаций и культивирования выделенного возбудителя со стандартными разведениями антимикотиков, что удается не всегда [1, 4, 8]. В литературе имеются описательные случаи устойчивой к лечению дерматофитии гладкой кожи, связанных с особенностями эпидемиологии и выявлением мутаций или высокими МПК к тербинафину [1, 3, 9].

Представляем клинические наблюдения больных, находившихся на стационарном лечении в отделении дерматомикологии РСНПМЦДВиК МЗ РУз, у которых отмечалась неэффективность терапии микоза туловища тербинафином, побочной реакцией в виде зуда кожи на данный препарат, а также рецидива заболевания после успешного излечения антимикотиком итраконазолового

ряда. Данные пациенты наблюдались за период 2024–2025 гг.

Пациент А.С., 44 лет, страдает инсулинзависимым сахарным диабетом. За 2 года до обращения в РСНПМЦДВиК МЗ РУз получал лечение системным тербинафином по поводу онихомикоза стоп с вовлечением всех ногтевых пластин обеих стоп по гипертрофическому типу. Выздоровление было подтверждено клинико-лабораторными исследованиями через 6 месяцев лечения. Через 8 месяцев у пациента был диагностирован микоз туловища, подтвержденный микроскопическим методом путем выявления мицелий гриба. При тщательном осмотре других локализаций очагов микоза не было обнаружено. На основании полученных данных пациенту было рекомендовано использование тербинафина в дозе 250 мг в сутки в течение 6 недель. Через 2 недели антимикотической терапии проявления значительно разрешились, хотя на фоне лечения у пациента возникли субъективные ощущения в виде зуда кожи, что послужило основанием для отмены тербинафина. Через одну неделю восстановили системную антимикотическую терапию уже в виде приема итраконазола в суточной дозировке по 100 мг 2 раза в день после еды, которое и привело к полному разрешению микотических высыпаний через 6 недель указанного лечения. Через 4 месяца у данного пациента вновь появились высыпания на коже ягодиц в виде мелких подсохших фолликулитов розовато-красного цвета и очага умеренной инфильтрации на коже правой ягодицы. Проведенные микроскопические исследования вновь обнаружили мицелии грибов, что являлось основанием для назначения вновь итраконазола в суточной дозировке по 100 мг 2 раза в день сроком на 2 месяца, а также наружные противогрибковые средства. Повторно данный пациент к дерматологу больше не обращался.

Пациент А.С., 47 лет, соматически здоровый мужчина, обратился в отделение дерматомикологии РСНПМЦДВиК МЗ РУз. Считает себя больным с 2021 года, когда на коже пахово-бедренных складок и ягодиц отметил появление умеренно зудящих высыпаний. Ранее использовал антигистаминные препараты и наружно крем «Скин-кап» с разрешением высыпаний. По поводу данных высыпаний обратился в частную клинику где был установлен диагноз эритразмы. Пациенту было рекомендовано использование крема, содержащего итраконазол, от которого было ухудшение заболевания. После этого было рекомендовано микроскопическое обследование с очагов поражений, были выявлены мицелии грибов. На основании полученных лабораторных данных были рекомендованы кремы, содержащие тербинафин, от применения которых не было установлено пациентов никакой положительной динамики. Через некоторое время дерматолог другого медицинского учреждения назначил пациенты системный антимикотик итраконазол по схеме пульс-терапии (всего 4 цикла). От проведенной терапии особого эффекта не отмечалось и дерматологи обратно назначили тербинафин по 250 мг на 2 недели. После данного препарата высыпания разрешились и ремиссия составляла около 3 месяцев. Несмотря на то, что с появления первых высыпаний микоза все врачи предупреждали пациента о необходимости тщательной дезинфекции белья, была установлена нерегулярная обработка белья и одежды пациента (проведение обычной стирки).

При микроскопическом исследовании соскоба кожи с очага поражения были выявлены мицелии дерматофитных грибов. Пациенту был назначен тербинафин в суточной дозировке 250 мг в течение 6 недель. Местно использовался крем с содержанием итраконазола 2 раза в день в течение 2 недель. Через 4 недели приема тербинафина пациент отметил значительное улучшение кожно-патологического процесса, когда большинство элементов разрешились, исчезла инфильтрация кожи, хотя местами сохранялись небольшие участки эритемы. В связи с данной клинической картиной микоза было рекомендовано продолжить прием тербинафина еще в течение одного месяца. После проведенной терапии тербинафином (почти 2 месяца) в очагах поражений были выявлены вновь мицелии дерматофитных грибов. Учитывая данное положение было рекомендовано применение противогрибкового препарата итраконазолового ряда в суточной дозировке по 100 мг 2 раза в день (после еды) в течение 2 месяцев и наружно был назначен крем нафтифин 2 раза в день (эпиляция сохранившихся волос). Назначенная терапия привела к клинико-микологическому излечению, так как были получены троекратно отрицательные анализы на грибы с бывших очагов поражения. На коже ягодиц практически разрешились все высыпания и восстановился рост волос. Следует указать, что через 1 месяц после окончания лечения на коже ягодиц опять появились мелкие эритематозные участки. Пациент опять стал принимать итраконазол в дозе по 200 мг в сутки в течение 2 недель временами останавливая либо продолжая лечение. Все это продолжалось в течение 1,5 лет, в течение которого использовались и различные наружные средства, включая и раствор йода. Со слов пациента все эти годы он старательно и методично дезинфицирует свое нательное и постельное белье, предметы личной гигиены. Таким образом, несмотря на использование адекватных дозировок и корректных по продолжительности схем лечения выздоровление больного не наступило.

В настоящее время под наблюдением находится пациент В.А., 42 лет. Обратился с жалобами на высыпания в области лобка и пахо-бедренных складках, сопровождающиеся зудом

кожи. При микроскопическом исследовании в очагах поражений обнаружены мицелия гриба. Из анамнеза было установлено, что данный пациент за последний год в различных частных клиниках получил самые разнообразные антимикотические препараты, причем все назначаемые схемы терапии антимикотиками не выдерживают критики, так как отличается крайней некомпетентностью, что и явилось причиной развития торпидности течения микотического процесса. Полноценное обследование пациента (микроскопические, культуральные, генодиагностика и выявление генов чувствительности к тербинафину методом ПЦР-диагностики) позволило назначать соответствующее лечение препаратом тербинафинового ряда в суточной дозировке 250 мг в течение 6 недель. Клинико-микологическое излечение было получено после 6 недель комплексного лечения данной микотической инфекции.

Таким образом, несмотря на наличие современных системных антимикотических средств (тербинафинового и итраконазолового ряда) в практической деятельности врача миколога нередки случаи торпидного течения различных микозов, независимо от локализаций очагов поражений, связанные как с возможными этиологическими факторами, так и случаями недостаточных дозах использования указанных средств. Согласно имеющимся литературным данным, иногда такие формы микоза возникают у лиц, пребывавших туристами в странах Юго-Восточной Азии (Таиланд, Вьетнам и др.). У данных пациентов при микроскопии биологических материалов из очагов поражения нередко выявляли бластоспоры и псевдомицелий Candida spp.. В отдельных случаях резистентность может быть обусловлена состояниями иммунодефицита, возникновение которого связано с пандемией COVID [7]. Во всех случаях возникновения грибковой инфекции пациенты должны пройти полноценное и всестороннее обследование, должен быть учтен эпидемиологический анамнез и клинические проявления грибковой инфекции. Все назначаемые системные антимикотические препараты должны иметь оптимальную суточную и курсовую дозировку, а также проводить соответствующие контрольные микробиологические исследование (неоднократно). Наблюдается выраженный патоморфоз грибковой инфекции, к которому должен быть готов практикующий дерматомиколог.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гущин А.Е., Романова И.В., Ильин Л.А., Потекаев Н.Н. Первое описание случаев поверхностных микозов, вызванных устойчивым к аллиламинам (тербинафину) «индийским» видом дерматомицетов – Trichophyton indotinea в Российской дерматовенерологической практике. Клиническая дерматология и венерология. 2024. № 23(5). С. 581–590.
2. Звягинцева К.Б., Веремеенко Е.Г., Гаврилова И.А., Канашкова Т.А. Чувствительность возбудителей дерматофитий к противогрибковым средствам, антисептикам и дезинфектантам. Медицинский журнал. 2024. № 2. С. 19–24.
3. Ларионов М.Д., Чилина Г.А., Богданова Т.В., Пчелин И.М. Редкий клинический случай дерматомикоза гладкой кожи и крупных складок, вызванных грибом Trichophyton mentagrophytes экзотического генотипа. XX Кашканские чтения: Тезисы докладов. Проблемы медицинской микологии. 2017. № 19(2). С. 95.
4. Маноян М.Г., Гуршева А.С., Габузян Н.А., Панин А.Н. Дерматофитозы животных в регионах России: этиологическая структура и чувствительность возбудителей к антимикотическим препаратам. Сельскохозяйственная биология. 2024. № 59(2). С. 342–354.
5. Пчелин И.М., Сергеев А.Ю. Лекарственная устойчивость дерматофитов: грозит ли нам появление индийских вариантов трихофитии. Клиническая дерматология и венерология. 2023. № 22(2). С. 141–146.
6. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – Москва: «БИНОМ». 2008. С. 480.
7. Сергеев А.Ю., Бурова С.А., Касихина Е.И. Дерматомикозы в эпоху пандемии. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2021. № (1). С. 79–96.
8. Сергеев А.Ю. Резистентность дерматофитов и неудачи в лечении дерматомикозов. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2024. № 3. С. 47–72.
9. Saunte D.M., Pereiro-Ferreiros M., Rodriquez-Cerdeira C., Sergeev A.Y. Emerging antifungal treatment failure of dermatophytosis in Europe: take care or it may become endemic. JEADV. 2021. Vol. 35(7). P. 1582–1586.

УДК: 616.5:616.517:616.993.162-085.276

ПРОБЛЕМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ДЕРМАТОЛОГИИ

А.Б. РАХМАТОВ, Р.С. ХИКМАТОВ

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

ХУЛОСА

ДЕРМАТОЛОГИЯДА ГЛИЦИРРИЗИН КИСЛОТАСИНИ КЎЛЛАШ САМАРАДОРЛИГИ ВА ХАВФСИЗЛИГИ МУАММОЛАРИ

А.Б. Рахматов, Р.С. Хикматов

Кўплаб дерматозлар яллиғланиш характерига эга бўлиб, улар иммунологик назорат ва цитокин тизими механизмларини ишга солади, бу эса биринчи навбатда тизимли кортикостероид препаратлар буюрилганда яллигланиш жараёнини тухтатади, бирок улар кучли ножуя таъсирларга эга. Мукобил усуллардан бири – глицирризин кислотаси уз ичига олган препаратлар бўлиб, улар турли буюриш схемаларида ичга ёки парентерал шаклларда кулланади. Аникланишича, глицирризин кислотаси деярли хавфсиз модда бўлиб, токсик, мутаген, канцероген ва тератоген таъсирга эга эмас, шунингдек, дори карамлигини ривожлантириш потенциалига хам эга эмас. Глицирризин кислотаси ўз ичига олган препаратлар хавфсизлик профили ва «хаф-фойда» нисбатининг ижобийлиги билан ажралиб туради.

Калит сўзлар: дерматозлар, псориаз, тери лейшманиози, даволаш, яллиғланишга қарши воситалар.

SUMMARY

PROBLEMS OF EFFICACY AND SAFETY OF GLYCYRRHIZIC ACID USE IN DERMATOLOGY

A.B. Rakhmatov, R.S.Khikmatov

Many dermatoses have an inflammatory nature, involving the mechanisms of immunological surveillance and the cytokine system, which, in turn, are primarily suppressed by the prescription of systemic corticosteroid preparations. These drugs, however, are associated with pronounced side effects. One alternative method is the use of preparations containing glycyrrhizic acid, which can be adminictered orally or parenterally in various regimens. It has been established that glycyrrhizic acid is practically a safe substance, with no toxic, mutagenic, carcinogenic, or teratogenic effects, and no potential for the development of drug dependence. Preparations containing glycyrrhizic acid are characterized by a favorable safety profile and a positive risk-benefit ratio.

Keywords: dermatoses, psoriasis, skin leishmaniosis, treatment, anti-inflammatory agents.

РЕЗЮМЕ

ПРОБЛЕМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ДЕРМАТОЛОГИИ

А.Б. Рахматов, Р.С. Хикматов

Большинство дерматозов имеют воспалительный характер, при котором задействуют механизмы иммунологического надзора и экспрессии цитокиновой системы, что, в первую очередь, приводит к назначению системных кортикостероидных препаратов, которые отличаются выраженными побочными эффектами. Альтернативным методом противовоспалительного воздействия являются препараты глицирризиновой кислоты в пероральной и парентеральной лекарственных формах при различных схемах назначения. Установлено, что глицирризиновая кислота является практически безопасным веществом, не обладает токсичностью, мутагенным, канцерогенным и тератогенным действиями, а также потенциалом для развития лекарственной зависимости. Препараты с глицирризиновой кислотой характеризуются благоприятным профилем безопасности и соотношением «риск-польза».

Ключевые слова: дерматозы, псориаз, кожный лейшманиоз, лечение, противовоспалительные средства.

Обеспечение безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения является одной из основных целевых задач Государственной программы Республики Узбекистан в области здравоохранения. Ввиду того, что распространенность хронических заболеваний печени в республике, особенно неалькогольной болезни печени, продолжает неуклонно расти, а

гепатопротекторы назначаются таким пациентам в 93,5 % случаев, проблема безопасности препаратов этой фармакотерапевтической группы представляется особенно актуальной [4, 5, 9, 15, 24].

Гепатопротекторы – это чрезвычайно широкая и разнообразная группа лекарственных препаратов, способствующих восстановлению гомеостаза в гепатоцитах, повышению устойчивости печени к влиянию патогенных факторов, нормализации активности и стимуляции репаративно-регенаторных процессов [6, 9, 13, 22]. Однако, несмотря на достаточно богатую историю медицинского применения, данных по безопасности этих лекарственных средств недостаточно.

Несомненный интерес представляет безопасность глицирризиновой кислоты (ГК), которая широко применяется в нашей стране [4, 16, 17, 20]. Следует указать, что глицирризиновая кислота является активным компонентом корня солодки и обнаружена более чем в 10 видах данного лекарственного растения. По своему химическому строению молекула ГК является водорастворимым тритерпеновым гликозидом, образованным одной молекулой глицирретовой кислоты (ГТ) и двумя молекулами глюкуроновой кислоты. При пероральном введении под влиянием ферментов кишечной микрофлоры ГК гидролизуется до ГТ, которая полностью всасывается. После парентерального введения системный гидролиз ГК до ГТ отсутствует. В крови ГК и ГТ связываются с альбумином плазмы и распределяются в ткани организма [16, 20]. В настоящее время препараты для лечения заболеваний печени, включающие ГК, находятся в обращении в Японии и Китае в виде лекарственных форм для парентерального введения, диаммония глицирризинат и ГК в комбинации с глицином и L-цистеина гидрохлоридом (Япония), а также перорального приема (диаммония глицирризинат, Китай) и ГК в комбинации с глицином и L-цистеина гидрохлоридом (Япония). Рядом авторов была выдвинута гипотеза, что из-за структурного сходства со стероидными гормонами ГК может вызывать противовоспалительный эффект с отсутствием нежелательных побочных эффектов гормонов. Противовоспалительный эффект данного средства обусловлен: ингибированием TLR4/NF-kB (снижение выработки IL-6, IL-8, TNF-α); регуляция STAT-3 и MAPK (контроль воспалительных сигнальных путей); усиление иммунного ответа (активация NK-клеток и продукция IFN-Y) [23, 25].

В настоящее время существуют следующие препараты на основе глицирризиновой кислоты: Stronger Neo-Minophagen C (SNMC, Япония); Магния изоглицирризинат (ампулы, Китай); Диаммония глицирризат (капсулы), которые отличаются низкой токсичностью и широким спектром действия.

На практике препарат «Эксан» Inject вводится в дозировке 100 мг/сут внутривенно в течение 10 дней, причем активным веществом данного средства является магния изоглицирризинат, оказывающий противовоспалительное и противоапоптическое действие. Магния изоглицирризинат, стереоизомер глицирризиновой кислоты, обладает широким спектром противовоспалительного, противоапоптического и противоаллергического лействия. Фармакологические исследования показали, что изоглицирризинат магния обладает более выраженным противовоспалительным действием, по сравнению с глицирризиновой кислотой, за счет высокой активности и подавления провоспалительных цитокинов, что, например, важно при лечении больных псориазом, где напрямую необходим антицитокиновый эффект применяемого препарата.

Псориаз рассматривается как хроническое иммуноассоциированное, мультифакториальное заболевание, занимающее ведущее место среди других дерматозов [3, 7, 10, 11]. Неуклонный рост заболеваемости псориазом с тяжелым рецидивирующим течением, манифестация в молодом, трудоспособном возрасте определяют актуальность проблемы [10, 14]. В воспалительный процесс при псориазе вовлекаются различные органы и системы организма (иммунная, сердечно-сосудистая, нервная, эндокринная, гепатобилиарная, в том числе опорно-двигательный аппарат с развитием псориатического артрита [2, 5, 6]. Понятие «псориатическая болезнь» отражает системность патологических проявлений при псориазе.

С позиции современной медицинской науки псориаз рассматривается как воспалительный дерматоз, реализация клинической картины которого генетически детерминирована и обусловлена девиацией иммунологической реактивности, нарушением роста и дифференцировки кератиноцитов. При псориазе нередко наблюдают хроническое воспаление, которое затрагивает различные органы и системы организма [10, 18]. Патологический процесс при псориазе связан с локусами генов восприимчивости (PSORS1-PSORS9), возможно, с аутоантигенами, в качестве триггеров могут выступать различные эндогенные факторы и множество факторов внешней среды. Изучение патогенеза псориаза привело к пониманию того, что псориаз является иммуноопосредованным заболеванием, при котором затрагиваются механизмы врожденного и Т-клеточного иммунитета со значительным вкладом девиации провоспалительных цитокинов, в частности, IL-17, в ответ на повышенную экспрессию IL-23. Повышение экспрессии IL-17 отмечают в коже уже на доклиническом этапе, впоследствии в патологический процесс вовлекаются кератиноциты, отмечаются амплификация, гиперпролиферация, инфильтрация субпопуляциями

лимфоцитов и формирование псориатических элементов (папулы, бляшки). Именно понимание ключевой роли оси IL-17/IL-23 изменило парадигму патогенетической модели и способствовало появлению таргетных препаратов в виде моноклональных антител, блокирующих сигнальные пути при псориазе [2, 7, 12, 26, 27, 30].

У больных псориазом довольно часто выявляются признаки метаболического синдрома (ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и др.), когда происходит накопление триглицеридов в печени, что сопровождается активацией процессов свободно-радикального окисления, возникновением воспалительного процесса, стимуляцией фиброзообразования вплоть до цирроза печени [8, 10, 21, 29].

Многие препараты, защищающие печень от повреждения, так называемые гепатопротекторы [5,6,9], имеют природное происхождение, но лишь немногие из них обладают еще и терапевтической эффективностью. Примером такого препарата природного происхождения, обладающего противовоспалительным действием, является диаммония глицирризинат (ДГ) – один из основных химических компонентов солодки – растения, играющего важную роль в традиционной медицине уже на протяжении почти 2000 лет [15, 17, 19].

В наших собственных исследованиях [12] у 77 больных с различными формами псориатического процесса был использован диаммония глицирризинат (препарат «Эксан»). Для выявления патологии печени были проведены специальные исследования и диагноз жирового гепатоза был верифицирован на основании клинико-анамнестических, общеклинических и клинико-лабораторных исследований, в том числе уровня билирубина, активности АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы. Всем больным были проведены ультразвуковые исследования органов брюшной полости, УЗД печени.

В клинической картине у больных псориазом преобладали быстрая утомляемость, слабость, снижение работоспособности, нарушение сна, головная боль, лабильность настроения, снижение аппетита, плохая переносимость жирной пищи и другие диспептические расстройства.

Всем больным были проведены исследования иммунологических показателей, в частности, определение количества Т- и В-лимфоцитов, определение субпопуляции Т-лимфоцитов. Иммунологические исследования по определению поверхностного иммунофенотипа проводили с использованием тестов иммунологического мониторинга I-II-III уровней с помощью моноклональных антител методом розеткообразования, согласно рекомендациям Института иммунологии АН РУз, идентифицируя СД3+ Т-лимфоциты, СД4+ Т-хелперы (индукторы), СД8+ Т-цитотоксические лимфоциты, СД16+ – натуральные киллеры, СД20+ – В-лимфоциты, СД25+ – лимфоциты, несущие рецептор для IL-2, СД-95+ – являющиеся активированными Т-лимфоцитами. Различные про- и противовоспалительные цитокины определяли методом ИФА. Определение концентрации С-реактивного белка как белка острой фазы и неспецифического маркера воспаления может быть использовано в клинической диагностике для определения активности воспалительной составляющей заболеваний различного генеза и для оценки динамики процесса на фоне проводимого лечения. Определение СРБ с помощью высокочувствительного метода имеет особую ценность, поскольку выводит СРБ в разряд важных прогностических маркеров, позволяющих контролировать риск развития псориатического артрита, например, при псориазе [3, 7, 21, 28].

Нами были проведены исследования по определению концентрации аутоиммунных антител класса G к двухцепочечной ДНК в сыворотке крови с помощью набора «Вектор-dsДНК-IgG (Россия). Антитела против ДНК могут быть подразделены на две группы: I – антитела, которые связываются только с нативной двухцепочечной ДНК (ds-ДНК) и II – антитела, определяющие одноцепочечную ДНК (ss-ДНК). Аутоиммунные заболевания характеризуются присутствием антител против собственных антигенных структур – так называемые аутоиммунные антитела. Наличие аутоантител к нативной ДНК типично для клинической картины при красной волчанке, ревматоидном артрите, псориатическом артрите. Антитела к ds-ДНК обнаруживаются во время активной фазы аутоиммунного заболевания, причем их концентрация в крови положительно коррелирует с тяжестью заболевания.

Все больные псориазом были разделены на II группы: первая группа, представленная 40 больными псориазом, получали стандартное лечение в сочетании с приемом препарата «Эксан»; вторая группа (37 больных) принимала только стандартное лечение. Нужно отметить, что препарат «Эксан» пациенты получали по 1 капсуле 3 раза в день (после еды) в течение одного месяца. Такой подход позволил повысить терапевтическую эффективность стандартного лечения примерно на 30 %. Таким образом, назначение противовоспалительного препарата значительно повышает эффект лечения, практически без каких-либо побочных эффектов, повышая тем самым комплаентность предлагаемого метода лечения.

Таким образом, препарат «Эксан», имея в своем составе диаммония глицирризинат (альфа-глицирризиновая кислота) и лецитин уменьшает выраженность жирового гепатоза (метаболический синдром). Обладая противовоспалительным действием, диаммония глицирризинат путем супрессии TNF-α (ФНО-альфа является главным провоспалительным цитокином) подавляет высвобождение цитохрома С в цитоплазму, ингиби-

рует синтез простагландинов, тем самым подавляет воспаление.

К примеру, можно взять дерматоз, где первичная воспалительная реакцию приводит к образованию бугорков (кожный лейшманиоз) и в дальнейшем развивается лейшманиозная язва, выраженность которой напрямую связано с рубцеванием. Согласно многолетним наблюдениям в эндемических зонах Узбекистана по кожному лейшманиозу [1], возможность остановить трансформацию бугорка в лейшманиозную язву составляет в среднем 5–10 % при использовании стандартных методов лечения указанного дерматоза. Следовательно, возможно использование магния изоглицирризината в дозе 100 мг/сут в течение 10 дней в разведении 100 мл 5 % раствора глюкозы или 0,9 % раствора хлорида натрия внутривенно капельно.

Таким образом, практической дерматологии предлагается использование высокоэффективного противовоспалительного препарата, применение которого возможно при многих хронических дерматоза, включая и различные типы кожного лейшманиоза, тем более, что доказан антицитокиновый эффект глицирризиновой кислота (включая и модификации) у больных псориазом, сопоставимый в определенной степени с генно-инженерными биологическими препаратами. Форма применения препарата (магния изоглицирризинат и/или диаммония глицирризината) при лечении дерматозов, по всей вероятности, будет зависеть от условий проведения терапии и выраженности воспалительной реакции при каждом конкретном заболевании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абидова З.М., Рахматов А.Б., Рахимов И.Р. Кожный лейшманиоз. – Ташкент: «Niso poligraf». 2018. С. 192.
2. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., Знаменская Л.Ф. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018. № 12(3). С. 4–18.
3. Бадокин В.В. Антицитокиновая терапия псориатического артрита. Русс мед журнал. 2006. № 14(8). С. 605–608.
4. Буеверов А.О. Глицирризиновая кислота: патогенетическая терапия хронического гепатита С у особых групп пациентов. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014. № 4. С. 3–9.
5. Денисова Е.В., Дворянкова Е.В., Плиева К.Т. Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом. Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. 2018. № 21. С. 18-22.
6. Козлова И.В., Мялина Ю.Н., Липина Л.П., Бакулев А.Л. Оптимизация терапии гепатобилиарных нарушений у пациентов с псориазом. Тер архив. 2017. № 89(1). С. 204–210.
7. Круглова Л.С., Львов А.Н., Пушкина А.В. Риски и предикторы развити псориатического артрита при псориазе и вопросы раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов. Клиническая дерматология и венерология. 2020. № 19(3). С. 289–296.
8. Кунгуров Н.В., Филимонкина Н.Н., Топычканова Е.П. Системная воспалительная реакция и явления дислипидемии при псориазе. Фундаментальные исследования. 2013. № 9. С. 188–194.
9. Оковитый С.В., Приходько В.А., Безбородкина Н.Н., Кудрявцев Б.Н. Гепатопротекторы. – Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2022.
10. Рахматов А.Б. Псориатическая болезнь. – Ташкент. 2019. С. 240.
11. Рахматов А.Б., Халидова Х.Р., Расулова Н.А. Состояние цитокинового статуса у больных псориазом. Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии. 2020. № 79(4). С. 12–17.
12. Рахматов А.Б., Расулова Н.А. Оптимизация лечения больных псориазом. Методические рекомендации. Ташкент. 2021. С. 28.
13. Садикова С.И., Джалилова С.Х. Жировой гепатоз печени и современный взгляд на его лечение. Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. 2019. № 96(3). С. 43–49.
14. Смирнова С.В., Смольникова М.В., Барило А.А. Клинико-анамнестические критерии прогрессирования псориаза. Клиническая дерматология и венерология. 2016. № 15(2). С. 9–15.
15. Сонг Фэнбин. Соединение глицирризина в лечении хронического гепатита В на сыворотке маркеров фиброза печени. Журнал практических заболеваний печени. 2008. № 11(2). С. 116–117.
16. Сторожаков Г.И., Байкова И.Е., Никитин И.Г. Теоретические и практические аспекты применения глицирризина. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003. № 1. С. 35–39.
17. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э. Глицирризиновая кислота. Биоорганическая химия. 1997. № 23(9). С. 691–709.

18. Baker B.S. Recent advances in psoriasis. The role of the immune system. London. Imperial Colloge Press. 2000. 170 p.
19. Batiha G., Beshbishy A.M., El-Mleeh A. Traditional uses, bioactive chemical constituents and pharmacological and toxicological activities of glycyrrhiza glabra. Biomolecules. 2020. Vol. 10. 10030352.
20. Chen H., Zheng F., Wang M. Meta-analysis based on clinical rets: the effect of molecular epimerism on the safety of glycyrrhizic acid. Evid Based Complement. Alternat Med. 2020.
21. Creives L.C., Kavanaugh A., Mease P.J. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016. Vol. 68(5). P. 1060–1071.
22. Fiore M., Leone S., Maraolo A.E., Berti E. Liver illness and psoriatic patients. Biomed Res Int. 2018. Vol. 31. P. 80–93.
23. Kageyama Y., Suzuki H., Saruta T. Role of glucocorticoid in the development of glycyrrhizin-induced hypertension. Clin Exp Hypertension. 1994. Vol. 16(6). P. 761–778.
24. Li Jian-yuan, Cao Hong-yan, Liu Ping. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver disease: literature review. Bio Med Res Int. 2014.
25. Mou K.H., Han D., Liu W.L. Combination therapy of oraqlly administered glycyrrhizin and UVB improved active-stage generalized vitiligo. Brazil J Med Biol Res. 2016. Vol. 49(8). P. 122–128.
26. Nast A., Amelunxen L., Augustin M. Guidline for the treatment of psoriasis vulgaris. Systemic treatment. JDDG. 2018. Vol. 16. P. 645–669.
27. No D.J., Inkeeles M.S., Amin M., Wu J.J. Drug survival of biologic treatment in psoriasis: a systematic review. J Dermatol Treat. 2018. Vol. 29(5). P. 460–466.
28. Ortona E., Pierdomicini M., Veroni C., Aloisi F. Sex-based differences in autoimmune diseases. Ann Ist Super Sanita. 2016. Vol. 52(2). P. 205–212.
29. SAbat R., Wolk K., Loyal L. T-cell pathology in skin inflammation. Semin Immunopathol. 2019. Vol. 41(3). P. 359–377.
30. Wojas-Pele A., Ciszek M., Kumyta M. Cytokine network in psoriasis. Centr Eur J Immunol. 2006. Vol. 31. P. 111–116.

УДК: 616.992.282:616.516-07-085

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ РАЗНОЦВЕТНОГО ЛИШАЯ

У.Ю. САБИРОВ, Ж.Р. ХАШИМОВ, А.Б. РАХМАТОВ

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

ХУЛОСА

РАНГ-БАРАНГ ТЕМИРАТКИНИНГ КЕЧИШИ ВА ДАВОЛАШНИНГ КЛИНИК ХУСУСИЯТЛАРИ

У.Ю. Сабиров, Ж.Р. Хашимов, А.Б. Рахматов

Жами 120 нафар турли клиник куринишдаги ушбу микозли бемор кузатувда булган. Улар ташхисида замонавий лаборатор-инструментал ва молекуляр-генетик усуллар кулланилиб, бу эса нафакат микоз кузгатувчиларини аниклаш, балки турли терапия усулларининг клиник самарадорлигини бахолаш имконини берди.

Калит сўзлар: микозлар, ранг-баранг темиратки, клиник хусусиятлар, диагностика, даволаш.

SUMMARY

CLINICAL FEATURES OF THE COURSE AND TREATMENT OF PITYRIASIS VERSICOLOR

U.Yu. Sabirov, J.R. Khashimov, A.B. Rakhmatov

A total of 120 patients with various clinical manifestation of mycosis were under observation. Modern laboratory-instrumental and molecular-genetic methods were used in their diagnosis, which made it possible not only to identify the causative agents of the mycoses, but also to assess the clinical effectiveness of various therapy methods.

Keywords: mycoses, pityriasis versicolor, clinical features, diagnosis, treatment.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛЕЧЕНИЯ РАЗНОЦВЕТНОГО ЛИШАЯ

У.Ю. Сабиров, Ж.Р. Хашимов, А.Б. Рахматов

Под наблюдением находилось 120 больных с различными клиническими проявлениями микоза, в диагностике которых были использованы современные лабораторно-инструментальные и молеку-

лярно-генетические методы, позволившие не только установить разновидность микоза, но и оценить клиническую эффективность разработанного метода терапии.

Ключевые слова: микозы, разноцветный лишай, клиника, диагностика, лечение.

Под кератомикозами понимают грибковые заболевания кожи, при которых возбудители поражают только роговой слой эпидермиса, причем в нашем регионе эта группа представлена только разноцветным лишаем (Tinea versicolor) [1, 4, 8, 9, 15].

Возбудитель разноцветного лишая впервые был описан Robin в 1853г. Pityrosporum orbiculare (ovale) является липофильным грибом и интенсивность его заселения на коже зависит от множества факторов: функции сальных и потовых желез, имеющих возрастную зависимость, повышенной влажности и окружающей температуры, определенных профессии, наличия себорейного статуса и уменьшении физиологического шелушения эпидермиса [2, 5, 17, 20, 21].

Принимая во внимание в мире науки об отсутствии контагиозности Malassezia, так как эти грибы являются представителями нормобиоты кожных покровов подавляющего большинства здоровых людей, заболевание встречается повсеместно, но наибольшая его распространенность характерна для стран с теплым и влажным климатом. Наибольшая заболеваемость встречается среди подростков и молодых людей, возможно, потому, что их сальные железы вырабатывают больше кожного сала, что создает богатую липидами среду, способствующую росту Malassezia [2, 6, 9, 12].

Известным фактом является присутствие некоторых грибов как нормальной микробной флоры на любой части тела человека и, по данным различных авторов, они могут составлять от 1 до 22 % всего микробиома [1, 23]. Важным дополнением, которое удалось выяснить ученым, стало то, что среди этих грибов более 50 % составляют Malassezia spp. В настоящее время известно 19 видов грибов рода Malassezia, которые входят в состав микробиомы здоровой кожи человека, из них наиболее распространены M.restricta и M.globosa, а чаще всего вызывают изменения кожи при разноцветном лишае M.furfur, M.globosa и M.sympodialis [23]. Интересен факт разного распространения видов грибов Malassezia на коже: в области верхней части спины чаще присутствуют M.sympodialis, на волосистой части головы – M.restricta, а M.globosa может обнаруживаться в любой локализации [2, 12, 23].

Решающее значение в развитии патологического процесса на коже имеет иммунологическая реактивность микроорганизма. Развитие патологического процесса и приобретение гифальной морфологии невозможно без сопутствующих факторов, а именно гипертермии вирусного генеза, избыточной влажности кожных покровов, длительное применение химиотерапевтических препаратов с иммуносупрессивным эффектом, синдрома приобретенного иммунодефицита, опухолевых поражениях системы кроветворения, хронических рецидивирующих заболеваний и др. В виду того, что грибы рода Malassezia диморфны, а их репродукция осуществляется монополярным энтеробластическим почкованием, снижение локальной и общей иммунотолерантности организма человека способствует формированию гифальных форм и является благоприятным фактором бесконтрольного распространения Malassezia на поверхности эпидермиса [1, 17, 27].

Ввиду особенностей метаболизма Malassezia происходит нарушение нормальной функции кератиноцитов за счет увеличения проницаемости эпидермального барьера. Гифальные формы Malassezia устремляются через роговой слой в ростковую зону эпидермиса, вызывая деградацию кератиноцитов [1]. Дальнейший механизм патогенеза реализуется посредством сенсибилизации макроорганизма продуктами метаболизма грибов и раздражающего эффекта продуктами гидролиза триглицеридов под влиянием ферментов Malassezia. В ответ на проникновение грибов в подлежащие слои эпидермиса эпителиоциты вырабатывают регуляторные хемотоксические молекулы, полипептидные медиаторы межклеточного взаимодействия, что, в свою очередь, запускает каскад иммунологических реакций с развитием воспаления и зуда. Мультифакториальное воздействие Malassezia на клетки эпидермиса стимулирует выработку воспалительных и провоспалительных цитокинов [1, 23, 27].

Таким образом, Malassezia с точки зрения патологии человека рассматриваются в качестве патофизиологических эффекторов, определяющих колонизационную резистентность поверхности кожных покровов при взаимодействии с окружающей средой [1, 12]. Они способны адаптироваться на поверхности эпидермиса посредством экспрессии ферментов патогенности, биологически активных компонентов, которые, в свою очередь, воздействуют на арил-гидрокарбоновые рецепторы [17, 27]. Максимальная доступность питательных веществ, возможность свободного деления мицелиальных клеток сравнимы с образованием микробных биопленок [21]. Необходимо отметить, что биопленка Malassezia представляет собой структуру, которая организована как однослойные или многослойные бластоконидии. В процессе формирования биопленки Malassezia прилипают к кератиноцитам, продуцируют внеклеточный матрикс и образуют барьер, нарушающий воздействие наружных лекарственных

средств, что ведет к развитию устойчивости к противогрибковым препаратам и рецидивирующему течению заболевания.

Разноцветный лишай не обладает контагиозностью, а его развитие связано с реализацией патогенных свойств «собственного» Pityrosporum orbiculare при ослаблении иммунной системы, прежде всего за счет угнетения клеточного звена иммунитета, которое наблюдается при сопутствующих хронических заболеваниях, особенно эндокринных [2, 5, 18, 24].

Следует указать, что разноцветный лишай поражает лиц обоего пола. Соотношение между больными мужского и женского пола составляет 2:1. Заболевание встречается чаще в возрастной группе 20–40 лет. Локализация высыпаний приурочена, главным образом, к так называемым себорейным участкам – верхняя половина туловища и в/ч головы, хотя не исключается и другая локализация (атипичные формы микоза).

Локализация высыпаний при разноцветном лишае отражает липофильную природу грибов рода Malassezia, в связи с этим преимущественно поражается верхняя часть туловища (кожа шеи, груди, спины, наружной поверхности плеч, реже боковых поверхностей туловища). К атипичной локализации относятся: паховая и подмышечная области, складки за ушными раковинами и др. [4, 7, 11, 19].

Первичным морфологическим элементом при разноцветном лишае является пятно. Пятна имеют слегка размытые границы, округлые, овальные и неправильные очертания; размер пятен от 0,5 см в диаметре, до крупных сливных очагов. Поражения кожи могут быть различной окраски – от розоватого до светло-коричневого, откуда и берет свое название данное заболевание. Располагающиеся на поверхности пятен чешуйки могут быть не сразу видны, но при поскабливании определяется мелко-пластинчатое шелушение. Как правило, высыпания у лиц с более светлой кожей бывают гиперпигментными, а у лиц с темной кожей могут иметь как гипопигментированную окраску, так и более темный цвет, вплоть до серого. Необходимо помнить, что при данном заболевании пораженные участки могут различаться по оттенку у одного и того же человека на различных участках поражения и могут отличаться у людей с одинаковым фототипом [13, 15, 18].

Выделяют особую форму заболеваний – белый отрубевидный лишай, при котором наблюдаются гипопигментированные пятна при отсутствии чешуек. Характер пятнистых элементов связан с определенной активностью ферментов Malassezia. Так, при детальном изучении Malassezia выяснилось, что они могут вырабатывать индолы, подавляющие ингибиторную активность тирозиназы меланоцитов, что приводит к уменьшению выработки меланина и вызывает депигментацию кожи. Малассезин – индольное соединение, вырабатываемое Malassezia furfur, которое может вызывать апоптоз меланоцитов. Эффекты ферментативной депигментации обычно более заметны у людей с темной кожей. Гипопигментированные изменения кожи при разноцветном лишае обычно содержат меньше гиф и спор, чем гиперпигментированные, и могут содержать меньше меланосом в шиповидном слое эпидермиса [6, 17, 27].

Под воздействием ультрафиолетового излучения пораженные грибом участки также становятся гипопигментированными, что может быть связано с усилением выработки индола и других активных соединений под воздействием ультрафиолетовых лучей, а также фильтрации ультрафиолета в связи с синтезом Malassezia (в частности, Malasezia furfur) пигментов преимущественно питириацитрина [23, 27].

Согласно последней таксономической классификации дрожжей, название гриба Pityrosporum orbiculare переименовано на Malassezia furfur, который включает в себя три вида: M.furfur, M.pachyclermatis, M.sympodialis [9, 22]. Известно, что вид M.furfur включает в себя овальные и округлые формы. Овальные формы являются этиологическим агентом себорейного дерматита и перхоти. Округлые формы морфологически и физиологически отличаются от овальных и рассматриваются как возбудитель разноцветного лишая [9]. Для M.furfur характерна локализация в роговом слое эпидермиса, в устьях сально-волосяных фолликулов, а при длительном течении микоза возможно и поражение фолликулярных структур [8, 17]. Следовательно, при значительном распространении очагов разноцветного лишая и возможности поражения сально-волосяных фолликулов, возникают определенные трудности, связанные с излечением таких пациентов, т.е. ограничивается возможность наружной терапии микоза [7, 11, 26].

Тактика лечения зависит от длительности заболевания и распространенности поражения кожи, однако большинство случаев разноцветного лишая при ограниченных поражениях поддаются лечению наружными средствами. Существует множество препаратов для локального нанесения, таких как клотримазол, изоконазол, бифоназол, которые обладают прямой фунгистатической активностью и обладают достаточными активными свойствами при лечении разноцветного лишая [6, 16]. Однако для повышения противогрибковой активности предпочтение отдается препаратам, обладающим фунгистатической и фунгицидной активностью. Ярким представителем двойного воздействия на грибковую инфекцию является современная молекула сертаконазола [3, 14, 16, 25, 28].

Сертаконазол нитрат 2 % относится к противогрибковым средствамс, производным бензотиофена и имидазола. Механизм действия пре-

парата основан, с одной стороны, на нарушении цитохромзависимого синтеза эргостерола клеточной мембраны патогенов грибковой природы, который реализуется за счет ингибирования фермента 14-деметилазы [3, 14, 24]. Важными дополнительными эффектами сертаконазола являются противовоспалительное, антибактериальное и противозудное действия, которые осуществляются за счет активации пути p38-COX2-PGE2 в кератиноцитах и снижения синтеза интерлейкина-8 [25, 28].

Необходимо отметить, что в большинстве случаев при лечении больных разноцветным лишаем применяются наружные антимикотические и отшелушиваюшие средства: обработка кожных покровов по методу Демьяновича, нанесение крема «Ламизил», мази «Клотримазол» и т.д. Указанные средства можно применять только при ограниченных формах микоза, в случаях же распространенных и атипичных форм разноцветного лишая тактика лечения должна быть иной для исключения рецидивов заболевания. Имеются сведения о применении системной антимикотической терапии больных разноцветным лишаем, в частности препаратов итраконазолового ряда, которые использовались в суточной дозировке 200 мг в течение 20 дней [4, 7, 11]. Наблюдения показывают, что эффективность данной группы антимикотиков при лечении больных разноцветным лишаем значительно уменьшилась, что требует внедрения других противогрибковых средств.

Цель исследования. Усовершенствование лечения больных с распространенными и атипичными формами разноцветного лишая.

За период 2023–2025 гг. в Навойинском филиале РСНПМЦДиВ МЗ РУз под наблюдением находилось 120 больных разноцветным лишаем (мужчин-98, женщин-22) в возрасте от 20 до 45 лет.

Для обследования и последующего лечения отбирались пациенты с распространенными и атипичными формами разноцветного лишая. Во всех случаях микроскопически выявляли мицелии и споры M.furfur. Объектом исследования являлись чешуйки, собираемые с очагов поражений с использованием даже скотч-теста [13]. Микроскопически в чешуйках, обработанных 15–20 % КОН, определялись округлые или почкующиеся клетки гриба, а также псевдомицелий, которые образно обозначаются как «спагетти и мясные шарики» [9]. Атипичные формы разноцветного лишая были установлены у 49 (40,8 %) больных, когда очаги поражения локализовались на лице, ушных раковинах, пахо-бедренных складках, клинически напоминающие эритразму. У женщин очаги поражения локализовались под молочными железами, подмышечных и пахобедренных складках, сопровождаясь субъективными ощущениями (инвертная форма). Также наблюдались эритематозно-сквамозные очаги, лихеноидная сыпь. Лихеноидные элементы представляли собой мелкие псевдопапулы, приуроченные к волосяным фолликулам (элевирующая форма). Стертые формы характерны для очагов разноцветного лишая на лице. На этих участках, как правило, выявлялась лейкодерма или мелкоочаговое шелушение. Распространенные формы разноцветного лишая были представлены обширными очагами, захватывающие туловище, верхние и нижние конечности, резко отграниченные от видимо непораженной кожи.

У 32 (26,7 %) больных разноцветным лишаем, длительно подвергавшихся воздействию инсоляции, в местах высыпаний появлялись депигментированные пятна. Это явление связано с тем, что собственно гриб и обусловленное им разрыхление и утолщение рогового слоя образуют своеобразный фильтр для ультрафиолетовых лучей, хотя в отдельных случаях пятна могут располагаться и на закрытых участках кожи. Имеется мнение, что механизмы депигментации у больных разноцветным лишаем связаны с образованием дикарбоновой кислоты, которая в свою очередь способна влиять на активность тирозиназы, участвующей непосредственно в меланогенезе [17, 24].

Всем больным с установленным диагнозом разноцветного лишая проводилось лечение флуконазолом в дозе 150 мг один раз в неделю в течение 4 недель и наружно 2 % крем сертаконазола.

Здесь уместно отметить, что при выборе антимикотического препарата врач должен четко ориентироваться наличием различий между оригинальными и их генерическими препаратами, для индивидуализации дозирования лекарств больному. В этих случаях с успехом должны решаться основные задачи безопасной фармакотерапии, клинического и микологического выздоровления больных разноцветным лишаем [6, 10, 11].

В собственных исследованиях больные разноцветным лишаем в зависимости от методики лечения были подразделены на II группы: I группа (60 пациентов), получавших текназол по 200 мг/сут в течение 20 дней и II группа (60 пациентов), которым применяли флуконазол по 150 мг один раз в неделю в течение 28 дней. Следует указать, что обе группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, давности и клиническим формам разноцветного лишая.

Проведенное лечение позволило получить клиническое и микологическое выздоровление у больных I группы в 78,3 % случаев, у больных II группы – 96,7 %, что подтверждает эффективность противогрибкового препарата флуконазол у больных разноцветным лишаем.

В качестве примера высокой клинической и микробиологической эффективности применения комбинации флуконазола в сочетании с сертаконазолом приводим данные пациентов, находившихся под нашим наблюдением.

Приводим наш пример

Клинический случай № 1. Мужчина В.С., 30 лет. Жалобы на высыпания на коже верхней части туловища, легкий зуд в местах высыпаний. Из анамнеза заболевания: данные изменения на коже беспокоят периодически, 1–2 раза в год с периода пубертатного возраста. Распространенность высыпаний небольшая, к врачу не обращался, лечение не получал. Данное ухудшение состояния на коже появилось в течение 3–4 недель, что связывает с нервным стрессом. В виду распространения высыпаний и появления субъективных жалоб пациент обратился к дерматологу. Анамнез жизни без особенностей. Аллергический анамнез не отягощен. Вредных привычек не имеет.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы вне высыпаний нормальной окраски, отмечается повышенное потоотделение. Лимфатические узлы не увеличены, при пальпации безболезненные. По органам и системам при осмотре патологии не выявлено.

Status localis: на коже спины, боковой поверхности туловища и в аксиллярной области имеются пятна размеров от 0,7 до 1,5 см в диаметре розовато-коричневого цвета с мелко-пластинчатыми чешуйками на поверхности. Диагностика: при осмотре в лучах лампы Вуда отмечается желтоватое свечение, проба Бальцера положительная, микроскопическое исследование чешуек – обнаружен мицелий грибов Malassezia. Диагноз, установленный пациенту на основании клиники и примененных методов диагностики: Разноцветный лишая (B36.0). Было рекомендовано наружное лечение 2 % сертаконазолом, наносить на пораженные участки кожи равномерным тонким слоем с захватом примерно 1 см поверхности здоровой кожи дважды в день в течение 2 недель. По истечении данного срока применения препарата было отмечено клиническое излечение. За время лечения нежелательных явлений отмечено не было. При контроле по окончании лечения кожные покровы свободны от высыпаний, микроскопическое исследование на грибы отрицательное. В связи с локализацией высыпаний на участке кожи с повышенной потливостью пациенту было рекомендовано продолжить терапию еще в течение 2 недель.

Клинический случай № 2. Больной А.Т., 26 лет. Жалобы на высыпания на коже верхней части туловища. Из анамнеза: высыпания беспокоят периодически, 1–2 раза в год, обычно в весенне-летнее время с 18–19 летнего возраста. Распространенность высыпаний умеренная, к врачу обращался около 4 лет назад, принимал противогрибковые наружные средства с временным эффектом. Настоящее обострение отмечается в течение 1,5 месяцев, связывает с изменением места жительства и качества водопроводной воды. Анамнез жизни: около 2 мес. назад поменял место жительства в связи с семейными обстоятельствами. Аллергический анамнез не отягощен. Курит. Объективный статус: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы вне высыпаний нормальной окраски, отмечается повышенная жирность кожи верхней части туловища. Лимфатические узлы не увеличены, при пальпации безболезненные. По органам и системам при осмотре патологических изменений не выявлено. Status localis: преимущественно на коже груди локализуются пятна размером от 0,5 до 1,2 см в диаметре светло-коричневого цвета. Диагностика: при поскабливании обнаруживаются мелкие отрубевидные чешуйки (проба Бальцера положительная), при осмотре в лучах лампы Вуда отмечается желтоватое свечение, микросокпическое исследование чешуек – найден мицелий грибов Malassezia, что было подтверждено проведением ПЦР с набором «Микозоскрин». Диагноз: Разноцветный лишая (B36.0). Рекомендовано наружное использование 2 % крема сертаконазола два раза в день в течение 20 дней. По истечению данного срока применения препарата было отмечено клиническое излечение. За время лечения нежелательных явлений отмечено не было. При контроле по окончании лечения кожные покровы свободны отвысыпаний, микроскопическое исследование на грибы отрицательное. Пациенту были даны рекомендации по дальнейшему применению препарата в течение одной недели по той же схеме, что было связано с наличием достаточно распространенного процесса.

Заключение. Несмотря на то, что Malassezia является этиологическим фактором развития разноцветного лишая, обычно они колонизируют кожу здоровых людей. Однако при соответствующих условиях обладают способностью проникать в роговой слой и могут напрямую или косвенно взаимодействовать с кератиноцитами, меланоцитами и иммунными клетками эпидермиса. Представления о биологических свойствах грибов рода Malassezia и механизмах действия противогрибковых средств наружного применения позволяют выбрать оптимальные терапевтические мероприятия с учетом эффективности, безопасности и комплаентности. Применение 2 % крема сертаконазола в сочетании с флуконазолом оказывает выраженный фунгицидный и фунгистати-

ческий эффект, а дополнительное противовоспалительное действие препарата позволяет с успехом использовать его при локализации очагов в области крупных складок кожи. Несмотря на клиническое излечение и отсутствие грибов при микроскопическом исследовании в течение 2–3 недель использования лекарственного препарата, считаем, что общий курс лечения разноцветного лишая при локализации в подмышечной области и более распространенных процессах должен составлять 4 недели. Использование препарата общей продолжительностью 28 дней связано с циклом обновления клеток эпидермиса, что является достаточно важным фактором снижения риска рецидива микоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимкин В.Г., Тутульян А.В., Шулакова Н.И. Микологический айсберг: современные сдвиги в эпидемиологии микозов. Инфекционные болезни. 2022. № 20(1). С. 120–126.
2. Воробьева Н.Е., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота кожи женщин репродуктивного возраста в норме и при андрогензависимых дерматозах. Журнал акушерства и женских болезней. 2019. № 468(2). С. 7–16.
3. Горячкина В.В., Белоусова Т.А., Потекаев Н.Н. Сертаконазол в местном лечении поверхностных микозов кожи. Клиническая дерматология и венерология. 2012. № 10(5). С. 46–51.
4. Кунгуров Н.В., Скурихина М.Е., Будумян Т.М. Современные особенности клиники и терапии разноцветного лишая. Успехи медицинской микологии. 2004. № 4. С. 107–108.
5. Мавлянова Ш.З. Клинико-иммунологическая характеристика и некоторые аспекты эндокринных нарушений у больных разноцветным лишаем. Автореф. дисс… канд. мед. наук. 1994. – Ташкент. С. 17.
6. Матушевская Е.В., Иванова М.А., Шевченко А.Г., Свирщевская Е.В. Клинико-эпидемиологические аспекты и современные подходы к лечению разноцветного лишая. Медицинский совет. 2024. № 18(13). С. 57–66.
7. Новоселов А.Ю. Результаты клинического изучения орунгала (итраконазола) при лечении разноцветного лишая. Вестн.дерматол. 2001. № 4. С. 72–74.
8. Потекаев Н.Н. Заболевания кожи, вызванные грибом рода Pityrosporum. Вестник дерматологии. 2001. № 3. С. 9–11.
9. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – М.: «Бином». 2008. С. 480.
10. Скрипкин Ю.К., Кулагин В.И., Лещенко В.М., Иванов О.Л. Воспроизведенные противогрибковые препараты в терапии онихомикозов: проблемы соответствия оригинальным антимикотикам и возможность клинического применения. Дерматология. 2003. № 1. С. 22–26.
11. Степанова Ж.В., Новоселов А.Ю. Системная терапия разноцветного лишая. Пособие для врачей. Москва. 2002. С. 10.
12. Строкова С.О., Никитинак И.В., Донников А.Е. Малассезиа-ассоциированные инфекции у новорожденных: перспективы молекулярно-генетических методов диагностики. Клиническая дерматология и венерология. 2023. № 22(4). С. 392–398.
13. Суколин Г.И., Суколина О.Г., Ремнев В.К. Опыт использования скотч-теста в диагностике разноцветного лишая. Успехи медицинской микологии. 2004. № 10. С. 144–145.
14. Фадеев И.Е., Полетова Т.Н., Масс Е.Е. Местный противогрибковый препарат сертаконазол: антимикотик резерва или средство первой линии эмпирической терапии вульвовагинитов. Consilium Medicum. 2019. Vol. 21(6). С. 73–76.
15. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Сюрмонд Д. Дерматология. Атлас-справочник. – Москва. 1999.
16. Georgescu S.R., Mitran C.I., Mitran M.I., Matei C. Metaanalysis on the effectiveness of Sertaconasole 2 % cream compared with other topical therapies for seborrheic dermatitis. J Pers Med. 2022. Vol. 12(9). P. 1540.
17. Goh J.P.Z., Ruchti F., Poh S.E., Koh W.L.C. The human pathobiont Malassezia furfur secreted protease Mfsap1 regulates cell dispersal and exacerbates skin inflammation. Proc Natl Acad Sci USA. 2022. Vol. 119(49). e2212533119.
18. Faergemann J., Fredriksson T. Age incidence of Pityrosporum orbiculare in human skin. Acta Derm.Venereol. (Stockh.). 1980. Vol. 60(11). P. 531–533.
19. Faergemann J. Pityrosporum infections. J Amer Acad Dermatol. 1994. Vol. 31(1). P. 18–20.
20. Gordon M.A. The lipophilic mycoflora of the skin. In vitro culture of Pityrosporum orbiculare. Mycologia. 1951. Vol. 43(11). P. 524–535.
21. Iarini G., Heitman J., Scheynius A. The skin commensal yeast Malassezia globose thwarts bacterial biofilms to benefit the host. J Invest Dermatol. 2018. Vol. 138(5). P. 1026–1029.
22. Kurtzman C.P., Fell J.W. The Yests. Taxonomic study. Elsevier. 1998.
23. Labedz N., Navarrete-Dichent C., Kubiziak-Rzepczyk H. Pityriasis versicolor – a narrative review on the diagnosis and management. Life (Basel). 2023. Vol. 13(10). P. 2097.

24. Leung A.K., Barankin B., Lam J.M., Leong K.F. Tinea versicolor: an updated review. Drugs Context. 2022. Vol. 11. P. 2022-9-2.
25. Liebel F., Lyte P., Garay M., Babad J. Anti-inflammatory and anti-itch activity of sertaconasol nitrate. Arch Dermatol Res. 2006. Vol. 298(4). P. 191–199.
26. Pierard G.E., Arrese J.E., Pierard-Franchimont C. Itraconazole corneofungimetry bioassay on Malassezia species. Mycoses. 2004. Vol. 47(9–10). P. 418–421.
27. Poh S.E., Goh J.P.Z., Fan C., Chua W. Identification of Malassezia furfur secreted aspartyl pritease and its role in extracellular matrix degradation. Front Cell Infect Micribiol. 2020. Vol. 10. P. 148.
28. Sur R., Babad J.M., Garay M., Liebel F.T. Anti-inflammatory activity of sertaconazole nitrate is mediated via activation of a p38-COX-2-PGE2 pathway. J Invest Dermatol. 2008. Vol. 128(2). P. 336–344.

УДК: 616.5-002.2:575.174.015.3-07

ОЦЕНКА ВЫЯВЛЯЕМОСТИ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ И АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОТИПОВ ГЕНА ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА ГАММА-РЕЦЕПТОРА ГЕНА PPARG2 PRO12ALA У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

У.Ю. САБИРОВ, Ш.З. МАВЛЯНОВА, Ш.Ш. ХОНХОДЖАЕВ

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

XULOSA

ATOPIK DERMATIT BILAN OG‘RIGAN BEMORLARDA PPARG2 PRO12ALA GENINING GAMMA-RETSEPTORINING TRANSKRIPSION OMILI GENINING ALLEL VARIANTLARINI ANIQLASH VA GENOTIPLAR POLIMORFIZMI ASSOTSIATSIYASINI BAHOLASH

Sh.Z. Mavlyanova, Sh.Sh. Xonxodjayev

Atopik dermatit rivojlanishining molekulyar-genetik mexanizmlarini o‘rganish fundamental dermatologiya fanining ustuvor yo‘nalishi hisoblanadi.

Tadqiqotning maqsadi. Kattalar kontingentida atopik dermatit bilan og‘rigan bemorlarda PPARG2 Pro12Ala geni polimorfizmi assotsiatsiyasining allel variantlari va genotiplarini aniqlashni baholashdan iborat.

Tadqiqotning obyekti va predmeti. Sifatida atopik dermatit (AD) bilan kasallangan 19 yoshdan 48 yoshgacha bo‘lgan 50 nafar bemorlar, shuningdek, bemorlar va sog‘lom donorlarning DNK namunalari, PPARG2 Pro12Ala geni olingan. Barcha bemorlarda klinik, molekulyar-genetik, statistik tadqiqotlar o‘tkazildi. Nazorat guruhini tegishli yoshdagi teri patologiyasi bo‘lmagan 81 nafar sog‘lom shaxslar tashkil etdi.

Tadqiqot natijalari. PPARG2 Pro12Ala genining molekulyar-genetik tadqiqotlari atopik dermatit bilan og‘rigan bemorlarda PPARG2 genining mutant G allelining yuqori darajada aniqlanishini ko‘rsatdi, bu nazorat guruhidagi sog‘lom shaxslar ko‘rsatkichlaridan 17,5 baravar yuqori. ($\chi^2 = 30,6$; $p < 0,00001$; OR = 21,5; 95 % C 4,9–94,1). PPARG2 genining geterozigot C/G varianti nazorat guruhida 2,4 % hollarda (2/82) aniqlangan bo‘lsa, AD bilan og‘rigan bemorlarning asosiy guruhida – 26 % hollarda (13/50), bu sog‘lom shaxslar ko‘rsatkichlaridan 10,8 baravar yuqori bo‘lgan. ($\chi^2 = 25,4$; $p < 0,0003$; OR = 14,05; 95 % CI 3,02–65,5). PPARG2 genining G/G gomozigot mutant varianti AD bilan og‘rigan 50 bemorning 4 tasida aniqlandi, bu 8 % ni tashkil etdi va sog‘lom shaxslar guruhida ushbu genotip aniqlanmadi. ($\chi^2 = 25,4$; $p < 0,0003$; OR = 15,9; 95 % CI 0,84–303,2).

Xulosa: Olingan natijalarning tahlili shuni ko‘rsatadiki, PPARG2 genining C/G polimorfizmining G alleli va geterozigot genotipi bemorlarda atopik dermatit rivojlanish xavfining oshishi markerlari hisoblanadi.

Kalit so‘zlar: atopik dermatit, metabolik sindrom, PPARG2 genining G/G geni.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE DETECTION OF ALLELIC VARIANTS AND THE ASSOCIATION OF POLYMORPHISM OF GENOTYPES OF THE TRANSCRIPTION FACTOR GENE OF THE GAMMA RECEPTOR OF THE PPARG2 PRO12ALA GENE IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

Sh.Z. Mavlyanova, Sh.Sh. Khonkhodjaev

The study of the molecular genetic mechanisms of atopic dermatitis development is a priority area of fundamental dermatology.

The purpose of our research was to assess the detection of allelic variants and genotypes of the PPARG2 Pro12Ala gene polymorphism association in patients with atopic dermatitis in adult populations.

The object and subject of the study were 50 patients with atopic dermatitis (AD) aged 19 to 48 years, as well as DNA samples from patients and healthy donors, the PPARG2 Pro12Ala gene. All patients underwent clinical, molecular-genetic, and statistical studies. The control group consisted of 81 healthy individuals without skin pathology of the corresponding age.

Research results. Molecular genetic studies of the PPARG2 Pro12Ala gene showed a high detection of the mutant G allele of the PPARG2 gene in patients with atopic dermatitis, which exceeded the indicators of healthy individuals by 17.5 times. ($\chi^2 = 30,6$; $p < 0,00001$; OR = 21,5; 95 % C 4,9–94,1). The heterozygous variant of the PPARG2 gene in the control group was detected in 2.4 % of cases (2/82), while in the main group of patients with AD – 26 % of cases (13/50), which was 10.8 times higher than the indicators of healthy individuals. ($\chi^2 = 25,4$; $p < 0,0003$; OR = 14,05; 95 % CI 3,02–65,5). The homozygous mutant variant G/G of the PPARG2 gene was detected in 4 out of 50 AD patients, which constituted 8 %, and in the group of healthy individuals, this genotype was not detected. ($\chi^2 = 25,4$; $p < 0,0003$; OR = 15,9; 95 % CI 0,84–303,2).

Conclusion: The analysis of the obtained results indicates that the G allele and the heterozygous genotype of the C/G polymorphism of the PPARG2 gene are markers of increased risk of atopic dermatitis development in patients.

Keywords: atopic dermatitis, metabolic syndrome, PPARG2 gene G/G.

РЕЮМЕ

ОЦЕНКА ВЫЯВЛЯЕМОСТИ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ И АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОТИПОВ ГЕНА ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА ГАММА-РЕЦЕПТОРА ГЕНА PPARG2 PRO12ALA У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

У.Ю. Сабиров, Ш.З. Мавлянова, Ш.Ш. Хонходжаев

Исследование молекулярно-генетических механизмов развития атопического дерматита является приоритетным направлением фундаментальной дерматологической науки.

Цель исследований. Оценка выявляемости аллельных вариантов и генотипов ассоциации полиморфизма гена PPARG2 Pro12Ala у больных атопическим дерматитом у взрослых контингетов.

Материал и методы исследования. Объектом и предметом исследования явились 50 больные с атопическим дерматитом (АД) в возрасте от 19–48 лет, также образцы ДНК больных и здоровых доноров, ген PPARG2 Pro12Ala. У всех больных проводили клинические, молекулярно-генетические, статистические исследования. Контрольную группу составили 81 здоровых лиц без кожной патологии соответствующего возраста.

Результаты исследования. Молекулярно-генетические исследования гена PPARG2 Pro12Ala показали высокую выявляемость мутантный аллеля G гена PPARG2 у больных атопическим дерматитом, что 17,5 раз превышал показателей контрольных здоровых лиц. ($\chi^2 = 30,6$; $p < 0,00001$; OR = 21,5; 95 % C 4,9–94,1). Гетерозиготный вариант C/G гена PPARG2 в контрольной группе выявлялся в 2,4 % случаев (2/82), тогда как в основной группе больных с АД – 26 % случаев (13/50), что в 10,8 раз превышал показателей здоровых лиц. ($\chi^2 = 25,4$; $p < 0,0003$; OR = 14,05; 95 % CI 3,02–65,5). Гомозиготный мутантный вариант G/G гена PPARG2 определился у 4 из 50 больных с АД, что составило 8 %, а в группе здоровых лиц данный генотип не определялся. ($\chi^2 = 25,4$; $p < 0,0003$; OR = 15,9; 95 % CI 0,84–303,2).

Заключение: Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что аллель G и гетерозиготный генотип полиморфизма C/G гена PPARG2 являются маркерами повышенного риска развития атопического дерматита у пациентов взрослого контингента в узбекской популяции. ($\chi^2 = 30,6$; $p < 0,00001$; OR = 21,5; 95 % C 4,9–94,1; $\chi^2 = 25,4$; $p < 0,0003$; OR = 14,05; 95 % CI 3,02–65,5). Аллель C и функционально благоприятный генотип C/C являются достоверными протективными маркерами в отношении развития патологии ($\chi^2 = 30,6$; $p < 0,0003$; OR = 0,05; 95 % CI 0,01–0,20).

Ключевые слова: атопический дерматит, метаболический синдром, ген G/G гена PPARG2.

Атопический дерматит (АД) – одно из самых распространенных хронических, часто рецидивирующих заболеваний кожи, сопровождающиеся дерматореспираторным синдромом в 17,1 % случаев [1, 2, 10]. Общепризнанно, что АД развивается в раннем детском возрасте, однако не своевременная диагностика и лечения приводит к хроническому течению заболеваемости, проявляя клинические признаки у взрослых. И поэтому у взрослых неоднородна в отношении основных клинических и воспалительных фенотипов данного заболевания [1, 3].

В последнее время отмечается рост заболеваемости страдающих метаболическим синдро-

мом (сахарный диабет, ожирение) [3]. В исследованиях. Новикова В.П., Эглит А.Э. (2014) отмечают риск развития бронхиальной астмы наиболее часто наблюдается у больных с ожирением и изменяет астму в сторону более трудно контролируемого фенотипа, что делает необходимой разработку специального терапевтического подхода при лечении больных с особым феноменом «астма-ожирение» [4].

Согласно исследованиям Lamichane S., Lamichane D.B., Kwon S.M. (2018) одним из ключевых регуляторов метаболизма являются пероксисомы (PPAR) – клеточные структуры, которые служат основным звеном, адаптирующим гомеостаз на клеточном и тканевом уровне [9]. В жировом ткани, легочном эпителии, эндотелии, дендритных клетках, эозинофилах, фибробластах и макрофагах экспрессируется все изоформы PPAR и при этом играют важную роль в регуляции клеточного гомеостаза и энергетического обмена, в том числе в гомеостазе бронхолегочной системы [2, 5–8].

Song Y., Li S., He C (2022) отметили, что гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR-y) – белок, который локализуется в хромосоме 3p25 и кодируется геном PPARG (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma). Полиморфизм rs 1801282 (также известный как p.Pro12Ala) представляет собой миссенс-вариант в PPARG2, приводящий к замене пролина на аланин с соответствующими заменами цитозина на гуанин 34C>G. G является минорным аллелем полиморфизма с частотами от 0,01 до 0,17 среди различных популяций [12].

Частые обострения заболеваемости, резистентность к проводимой базисной терапии у пациентов взрослого контингента требует глубокого изучению факторов, усугубляющие риск развития болезни и частоту обострений. В этом аспекте особой интерес проявляет оценка степени тяжести атопического дерматита с учетом состояние обмена веществ.

Цель исследований. Оценка выявляемости аллельных вариантов и генотипов ассоциации полиморфизма гена PPARG2 Pro12Ala у больных атопическим дерматитом у взрослых контингетов.

Материал и методы исследования. Объектом и предметом исследования явились больные с атопическим дерматитом (АД) в возрасте от 19 до 48 лет, также образцы ДНК больных и здоровых доноров, ген PPARG2 Pro12Ala .

В исследование было включено 50 больных с АД, наблюдавшихся на базе клиники РСНПМЦДВиК МЗ РУз. Среди 50 больных них 28 – женщин, 22 – мужчин. Диагноз у всех больных подтвержден результатами клинического обследования (дерматоскопия), оценка индекса SCORAD, ДИШС. Контрольную группу составили 81 здоровых лиц без кожной патологии соответствующего возраста. Все больные консультировались со смежными специалистами (терапевт, гастроэнтеролог, эндокринолог, инфекционист, аллерголог и др.)

Молекулярно-генетическое обследование биоматериалов (ДНК) выполняли на базе ООО «GENOTEXNOLOGIYA» согласно научному договору. Объектом и предметом исследования явились образцы ДНК больных и здоровых лиц, ген PPARG2 Pro12Ala.

Образцы ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови в соответствии с модифицированной методикой. Концентрация и чистота выделенной ДНК оценивались при измерении оптической плотности ДНК-содержащих растворов при длине волны 260 и 280 нм против ТЕ на спектрофотометре NanoDrop 2000 (США). Генотипирование полиморфизма ген PPARG2 Pro12Ala проводили на ПЦР амплификаторе в реальном времени Rotor Gene 6000 Модель 65H0–100 (Австралия), с использованием тест-системы компании «Синтол» Кат. №-NP_555_100_RG (Россия), по инструкции производителя. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3». Частоту вариантов аллелей и генотипов (f)вычисляли по формуле: f=n/2N и f=n/N, где *n* – встречаемость варианта (аллеля и генотипа), N – объем выборки.

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

Результаты исследования. По клинической форме среди 50 больных эритематозно-сквамозная форму диагностировали у – 14 (28 %), эритематозно-сквамозную форму с лихенизацией – 13 (26 %), экссудативную – у 6 (12 %) лихенифицированную форму – у 9 (18 %) и пруригинозную форму – у 8(16 %) больных. Среди 50 больных с АД в возрасте 19–30 лет составили – 26 (52 %), 31–40 лет – 17 (34 %) и старше 41 года – 7 (14 %) больных.

Оценка давности заболевания АД у обследованных больных показало, что 27 (54 %) больных страдали – более 5 лет, с давностью 1–5 лет – 15 (30 %) и 8 больных (16 %) – до 1 года.

Консультация смежных специалистов выявило наличие сопутствующей патологии у обследованных больных (рис. 1)

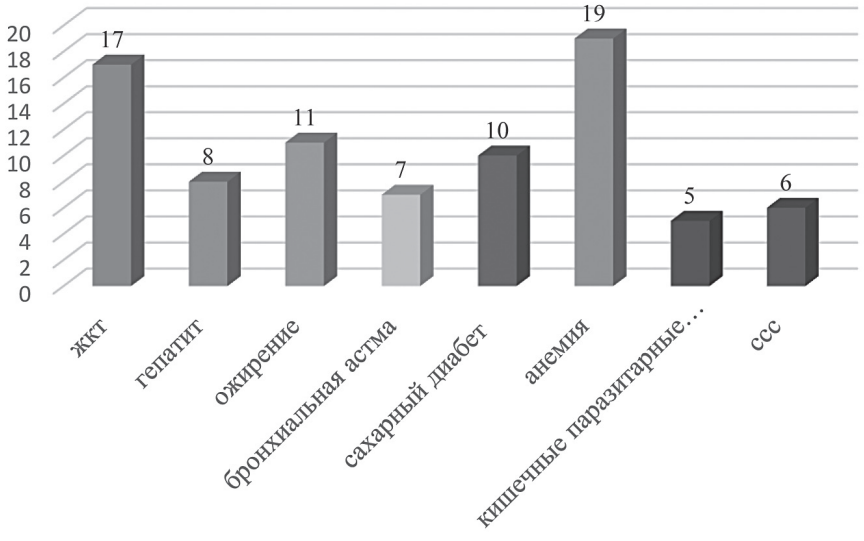


Рис. 1. **Характеристика сопутствующей патологии у больных с АД (абс.)**

Как следует из рисунка, среди сопутствующей патологии у обследованных больных наиболее часто отмечали гипохромную анемию – у 19 из 50 (38 %), заболевание желудочно-кишечного тракта – у 17 (34 %), метаболический синдром (ожирение) – у 11 (22 %), сахарный диабет – у 10 (20 %), заболевание печени и желчного пузыря – у 8 (16 %), бронхиальная астма – у 7 (14 %) и сердечно-сосудистой системы – у 6, что составило 12 % случаев.

Результаты молекулярно-генетических исследований ген (rs1801282) PPARG2 Pro12Ala представлены в (табл. 1).

Таблица 1

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма гена PPARG2 c.34 C>G; Pro12Ala в группах больных и контроля

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		C		G		C/C		C/G		G/G	
		*n	%	*n	%	n	%	n	%	n	%
1.	Основная группа *n* = 50 (100)	79	79	21	21	33	42	13	26	4	8
2	Контр. группа *n* = 82 (164)	162	98,8	2	1,2	80	97,6	2	2,4		

n – число обследованных пациентов; **n* – число исследованных аллелей.

Исследования аллельных вариантов гена PPARG2 Pro12Ala в группе здоровых лиц показали, что частота функционального аллеля составило 98,8 % (162/164), тогда как в группе больных с АД в общей популяции данный аллель выявлялся в 79 % случаев (79/100) соответственно, что в 1,3 раза было ниже по сравнению с контрольной группой. ($\chi^2 = 30,60$; $p < 0,00001$; OR = 0,05; 95 % CI 0,01–0,2). Мутантный аллель G гена PPARG2 в группе здоровых лиц определился в 1,2 % случаев (2/164), а в основной группе больных АД – 21 % (21/100), что в 17,5 раза превышал показателей контрольных лиц. ($\chi^2 = 30,6$; $p < 0,00001$; OR = 21,5; 95 % C 4,9–94,1).

Анализ ассоциации полиморфизма генотипов Pro12Ala гена PPARG2 выявило наличие функциональных генотипов C/C в группе здоровых лиц у 80 (97,6 %) пациентов, а в основной группе больных с АД – у 33 (42 %), что в 2,3 раза было ниже по сравнению с контрольными здоровыми лицами. ($\chi^2 = 25,4$; $p < 0,0003$; OR = 0,05; 95 % CI 0,02–0,22).

Гетерозиготный вариант C/G гена PPARG2 в контрольной группе выявлялся в 2,4 % случаев (2/82), тогда как в основной группе больных с АД – 26 % случаев (13/50), что в 10,8 раз превышал показателей здоровых лиц. ($\chi^2 = 25,4$; $p < 0,0003$; OR = 14,05; 95 % CI 3,02–65,5). Гомозиготный мутантный вариант G/G гена PPARG2 определился у 4 из 50 больных с АД, что составило 8 %, а в группе здоровых лиц данный генотип не определялся. ($\chi^2 = 25,4$; $p < 0,0003$; OR = 15,9; 95 % CI 0,84–303,2).

Полученные результаты свидетельствует о том, что гетерозиготный C/G и гомозиготный G/G варианты генотипов полиморфизма гена PPARG2

являются генетической детерминантной, участвующий в формирование нарушения обмена веществ, а его носительство – фактором предрасположенности к развитию витилиго, повышающей ее риск в 8,9–10,4 раза (OR = 8,9; OR = 10,4).

Следует отметить, что важным этапом при исследовании полиморфных генов, потенциально ассоциированных с развитием и патогенезом заболеваний, является анализ ожидаемой и наблюдаемой частоты генотипов изучаемых полиморфизмов и соответствия распределения частот равновесию Харди-Вайнберга (ХВ) (табл. 2*)*.

Таблица 2

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма (c.34 C>G) Pro12Ala гена PPARG2 в основной группе больных с атопическим дерматитом

Генотипы	Частота генотипов		χ^2	P
	наблюдаемая	ожидаемая		
C/ C	66,0	56,1	0,624	0,26
C/G	26,0	37,6	0,332	
G/G	8,0	6,3	0,044	
Всего	100,00	100,00	1,26	

В данной таблицы представлены наблюдаемые и ожидаемые частоты распределения генотипов по РХВ полиморфизма (c.34 C>G) Pro12Ala гена PPARG2. Так в группе больных с АД наблюдаемая частота функциональных гомозиготных генотипов C/C встречалось – в 66 %, а ожидаемая составило – 56,1 % случаев. Тогда как наблюдаемый гетерозиготный генотип C/G составил – 26 %, а ожидаемый гетерозиготный генотип составил – 37,6 случаев, что в 1,4 раза превышал показателей наблюдаемых частот. А гомозиготный неблагоприятный вариант генотипов – G/G гена PPARG2 в наблюдаемых частотах составил – 8, а в ожидаемых составил – 6,3 %, что в 1,3 раза было ниже по сравнению с показателями наблюдаемых частот. Полученные результаты являются важными показателями в качестве критерии прогнозирования риска развития заболеваемости.

Тогда как в группе здоровых лиц, наблюдаемая и ожидаемая частота благоприятных генотипов C/C гена PPARG2 составили 97,6 % и 60,6 % соответственно, а наблюдаемая частота гетерозиготного варианта C/G составило – 2,4 % и ожидаемая частота – 34,5 % соответственно, что в 14,4 раза превышал показателей наблюдаемых частот (P < 0,05).

Тогда как гомозиготный вариант неблагопритяных генотипов G/G наблюдаемой частоты составили – 0, а ожидаемой – 4,9 % соответственно (табл. 3).

Таблица 3

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма (c.34 C>G) Pro12Ala гена PPARG2 в контрольной группе здоровых лиц

Генотипы	Частота генотипов		χ^2	P
	наблюдаемая	ожидаемая		
C/ C	97,6	60,6	0,976	**1**
C/G	2,4	34,5	0,024	
G/G	0	4,9	0	
Всего	100,00	100,00	0	

Сравнительная характеристика ожидаемой и наблюдаемой частот генотипов полиморфизма (c.34 C>G) Pro12Ala гена PPARG2 показало о статистически значимого отклонения показателей (P < 0,05) во всех исследуемых группах и подгруппах, что указывает на соответствие наблюдаемой доли генотипов в изучаемых выборках равновесию Харди-Вайнберга.

Анализ полученных результатов показал, что как в контрольной, так и в основной группах с атопическим дерматитом показатели ожидаемой и наблюдаемой гетерозиготности исследуемого полиморфизма имели статистически значимый характер, характеризующиеся повышением частоты ожидаемой гетерозиготности C/G в 14,4 раза ассоциации полиморфизма генотипов (c.34 C>G) Pro12Ala гена PPARG2, что представляет важное значение в прогнозирования риска развития атопического дерматита.

Нами также проанализированы выявляемость аллельных вариантов гена Pro12Ala гена PPARG2 с учетом сопутствующей патологии у обследованных больных (рис. 2).

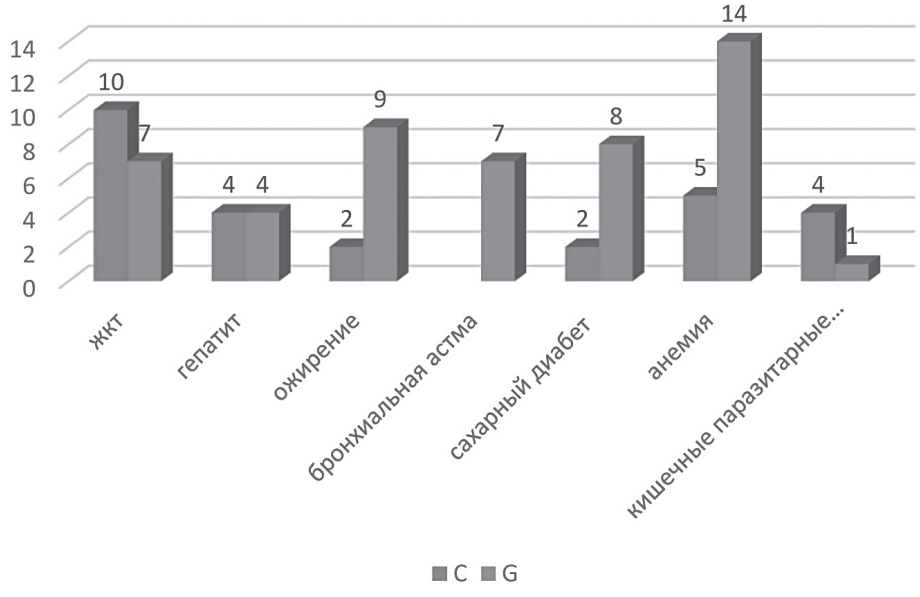


Рис. 2. **Показатели выявляемости сопутствующей патологии у больных АД с учетом аллельных вариантов (с.34 C>G) гена PPARG2 (абс.)**

Как видно из рисунка 2, у больных с носительством нефункционального аллеля G гена PPARG2 в 62,5 % случаев была выявлена сопутствующая патология, тогда в группе больных с носительством благоприятного аллеля – 30,1 % случаев. Причем в группе больных с мутантными G аллельными вариантами генотипов гена PPARG2 наиболее часто выявляли гипохромную анемию – 82,4 % (у 14 из 17), ожирение 2- типа – 52,9 % (9), сахарный диабет – 47,1 % (8) и бронхиальная астма – 41,2 % (7) соответственно. В группе больных с благоприятными С аллельными вариантами гена PPARG2 – наибольшее количество составило заболевание жкт – 30,3 % (10 из 33), заболевание печени – 12,1 % (4) соответственно.

В исследованиях Aguayo-Armendáriz J., Montalvo-Corral M. С соавт. (2018) указывается о том, что замена единичного нуклеотида в белковом продукте гена PPARG2 вызывает умеренное снижение его транскрипционной активности и адипогенного потенциала, что обуславливает аномальную экспрессию гена PPARG2, вызывая метаболические нарушения, дезорганизацию регулирования экспрессии воспалительных и провоспалительных генов [8].

На наш взгляд механизмы патогенетического действия метаболического синдрома на течение атопического дерматита вариабельны и, видимо, кожно-патологический процесс наряду с системным воспалением, продуцируемым жировой тканью, может быть тесно взаимосвязана с митохондриальной дисфункцией в легких, гомеостаза больных и энергетическим метаболизмом [5].

Таким образом, аллель G и гетерозиготный генотип полиморфизма C/G гена PPARG2 являются маркерами повышенного риска развития атопического дерматита с нарушением обмена веществ в узбекской популяции. ($\chi^2 = 30,6$; $p < 0,00001$; OR = 21,5; 95 % C 4,9–94,1; $\chi^2 = 25,4$; $p < 0,0003$; OR = 14,05; 95 %CI 3,02–65,5). Аллель С и функционально благоприятный генотип C/C являются достоверными протективными маркерами в отношении развития патологии ($\chi^2 = 25,4$; $p < 0,0003$; OR = 0,05; 95 %CI 0,01–0,22).

Учитывая то факт, что в основной группе отмечалось значимая выявляемость ассоциация полиморфизма неблагоприятных гетерозиготных генотипов в 14,4 раза больше по сравнению с контрольной группы, полученные данные могут говорить о том, что носительство гетерозиготного генотипа C/G гена PPARG2 может явиться фактором предрасположенности к развитию данной патологии у людей взрослого контингента, повышающей ее риск в 14,1 раз (OR = 14,05).

ВЫВОДЫ

1. Результаты молекулярно-генетических исследований гена PPARG2 Pro12Ala показали, что мутантный аллель G гена PPARG2 у больных атопическим дерматитом взрослого контингента определялся в 17,5 раз больше по сравнению показателей контрольных лиц. ($\chi^2 = 30,6$; $p < 0,00001$; OR = 21,5; 95 % C 4,9–94,1)

2. Гетерозиготный вариант C/G гена PPARG2 в контрольной группе выявлялся в 2,4 % случаев (2/82), тогда как в основной группе больных с АД – 26 % случаев (13/50), что в 10,8 раз превышал показателей здоровых лиц. ($\chi^2 = 25,4$; $p < 0,0003$; OR = 14,05; 95 % CI 3,02–65,5). Гомозиготный мутантный вариант G/G гена PPARG2 определился у 4 из 50 больных с АД, что составило 8 %, а в группе здоровых лиц данный генотип не опре-

делялся. ($\chi^2 = 25,4$; $p < 0,0003$; OR = 15,9; 95 % CI 0,84–303,2).

3. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что аллель G и гетерозиготный генотип полиморфизма C/G гена PPARG2 являются маркерами повышенного риска развития атопического дерматита у пациентов взрослого контингента в узбекской популяции. ($\chi^2 = 30,6$; $p < 0,00001$; OR = 21,5; 95 % C 4,9–94,1; $\chi^2 = 25,4$; $p < 0,0003$; OR = 14,05; 95 % CI 3,02–65,5). Аллель C и функционально благоприятный генотип C/C являются достоверными протективными маркерами в отношении развития патологии ($\chi^2 = 30,6$; $p < 0,0003$; OR = 0,05; 95 % CI 0,01–0,20).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимова С.М., Атаджанов Ш. Джаббаров М., Бурхонов А.У. Триггерные факторы развития аллергических заболеваний кожи.// Сборник научных трудов Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины». – Ташкент. 2018. С. 20.
2. Ахметов И.И., Можайская И.А., Любаева Е.В., Астратенко-ва И.В., Виноградова О.Л., Рогозкин В.А. Ассоциация полиморфизма гена PPARG с предрасположенностью к развитию скоростно-силовых качеств // Медико-биологические технологии повышения работоспособности в условиях напряженных физических нагрузок. 2007. Вып. № 3. С. 22–28.
3. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи // Медицина: теория и практика. 2019. Т.4, № 1. С. 62–83. EDN: BUHTOR.
4. Новикова В.П., Эглит А.Э. Бронхиальная астма и ожирение у детей // Вопросы детской диетологии. 2014. Т. 12, № 3. С. 46–51. EDN: SLPOCJ.
5. Телепнева Р.С., Евсеева Г.П., Наговицына Е.Б., Супрун Е.Н., Халецкая Н.И., Супрун С.В., Лебедько О.А. Оценка вовлеченности полиморфизма rs1801282 гена PPARG2 в патогенез бронхиальной астмы с ожирением у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып. 85. С. 56–64. Doi: 10.36604/1998-5029-2022-85-56-64
6. Фомина Д.С., Горячкина Л.А., Алексеева Ю.Г., Бобрикова Е.Н. Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей // Пульмонология. 2014. № 6. С. 94–102. EDN: TKTMIV. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-94-102
7. Ширинский И.В., Ширинский В.С. Плейотропные свойства PPARα: от экспериментов к клинике // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 3. С. 439–454. EDN: AQCDFK. https://doi.org/10.15789/1563-0625-PEO-2222
8. Aguayo-Armendáriz J., Montalvo-Corral M., González-Martínez K.A., Grijalva-Haro M.I., Ballesteros-Vásquez M.N., Caire-Juvera G., Moya-Camarena S.Y. Central obesity and body fat, but not body mass index, are associated with the Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor y gene in a population with a high consumption of saturated and trans-fatty acids // Nutr. Res. 2018. Vol. 57. P. 28–35. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.05.003
9. Lamichane S., Lamichane D.B., Kwon S.M. Pivotal Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and Their Signal Cascade for Cellular and Whole-Body Energy Homeostasis // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol. 19, Iss. 4.
10. Mavlyanova Sh.Z., Boboev K.T., Mullahonov Zh.B., Yunusova Z.S., etc. Population – genetic analysis of the distribution of gene polymorphism of enzymes of biotransformation of xenobiotics in patients with allergodermatoses.// Dermatovenerology and aesthetic medicine. Scientific and Practical journal. No.3. 4/2016 (31–32) P. 44–50.
11. Portelli M., Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma // Expert Rev. Respir. Med. 2012. Vol.6, Iss.2. P. 223–236. https://doi.org/10.1586/ers.12.9
12. Song Y., Li S., He C. PPARγ Gene Polymorphisms, Metabolic Disorders, and Coronary Artery Disease // Front. Cardiovasc. Med. 2022. Vol.9. Article number: 808929. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.808929

УДК: 616.993.162-036.2 (575.1)

ТЕРИ ЛЕЙШМАНИОЗИ БИЛАН КАСАЛЛАНИШ ДИНАМИКАСИ

Э.Х. ЭШБОЕВ, Б.Ш. ФАТТАХОВ

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

РЕЗЮМЕ

О ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЛЕЙШМАНИОЗОМ

Э.Х. Эшбоев, Б.Ш. Фаттахов

В работе проводился анализ эпидемиологического состояния лейшманиоза в Республике Узбекистан в период 2019–2023 гг.

Ключевые слов: лейшманиоз, эпидемиология.

SUMMARY

ABOUT THE INCIDENCE OF LEISHMANIASIS

E.Kh. Eshboev, B.Sh. Fattakhov

The work analyzed the epidemiological state of leishmaniasis in the Republic of Uzbekistan in 2019–2023 years.

Keywords: leishmaniasis, epidemiology.

XULOSA

ТЕРИ ЛЕЙШМАНИОЗИ БИЛАН КАСАЛЛАНИШ ДИНАМИКАСИ

Э.Х. Эшбоев, Б.Ш. Фаттахов

Ушбу мақолада Ўзбекистон Республикасида лейшманиознинг 2019–2023 йиллардаги эпидемиологик ҳолати таҳлил қилинган.

Калит сўзлар: лейшманиоз, эпидемиология.

Муаммонинг долзарблиги. Зооноз тери лейшманиози (Боровский касаллиги) жуда кенг тарқалган паразитар касаллик бўлиб, эндемик трансмиссив характерга эга. Аксарият ҳолларда, иқлими иссиқ бўлган ўлкаларда учрайди. Жумладан, Ўзбекистоннинг Сурхондарё, Қашқадарё, Бухоро ва Жиззах вилоятларининг айрим ҳудудларида тарқалган. Кейинги йилларда Республикамизнинг шимолида жойлашган Хоразм вилояти ва Қорақалпоғистон Республикаси ҳудудларида ҳам тез-тез қайд қилинадиган бўлиб қолди [1, 3, 5].

МДҲ давлатларидан, айниқса Туркманистоннинг катта қисмида касаллик кенг тарқалган. Қозоғистоннинг жанубий қисмида, Тожикистон ва Кавказ орти республикалари, Озарбайжон ҳам бундан мустасно эмас [6].

Касалликнинг турлича синонимлари мавжуд: Боровский касаллиги, Пендин, Ашғабот, Афғон яраси, Бағдод яраси ва бошқалар. Яна айтиш жоизки, касаллик қаерда учраса шу жойнинг номи билан аталган. Тошкент, Қохира, Деҳли, Тунис, Мессопотамия ва Филиппин яраси шулар жумласидандир [1].

Ҳозирга келиб, касалликнинг 85–95 дан ортиқ синонимлари мавжуд. Чет эл адабиётларида «тери лейшманиози», бизда баъзан «Боровский касаллиги» термини ҳам ишлатилади [4].

Тарихдан маълумки, турли хил босқинчилик урушлари даврида тери лейшманиози ҳаракатдаги аскарларга катта зарар етказган, натижада уларнинг жанговарлик қобилиятлари кескин пасайиб кетган. Француз армияси Мисрда, Англия аскарлари эса Ҳиндистонни босиб олиш жангларида тери лейшманиози туфайли катта талафотларга учраган. Фақатгина 1898 йилга келиб Тошкентда ҳарбий рус шифокори П.Ф. Боровскийнинг касаллик қўзғатувчисини биринчи бор аниқлаб бериши хасталикни ўрганишда катта аҳамият касб этди [4].

Орадан икки йил ўтгач, 1900 йили инглиз шифокори W.Leishman тропик паразитар касаллигидан вафот этган бола талоғи суртмасидан тайёрланган препаратдан овал таначаларни аниқлаганлигини эълон қилди. Бу таначалар П.Ф. Боровский топган таначалар билан бир хил эди. 1903 йили ирландиялик шифокор-бактериолог Ch.Donovan Ҳиндистоннинг Мадрас шаҳрида Кала-азар касаллиги туфайли вафот этган беморнинг талоғи пунктуатидан овал таначаларни топиб учинчи муаллифга айланди. Лекин европалик бир қатор тадқиқотчиларнинг талабига биноан бу овал таначалар лейшманиялар, касалликни эса лейшманиоз деб аташ қабул қилинди. Орадан 32 йил ўтгач, яъни 1932 йил бутун дунё олимлари касаллик қўзғатувчисининг асосий муаллифи тошкентлик

олим П.Ф. Боровский эканлигини бир овоздан тан олдилар.

Кейинчалик касаллик қўзғатувчисининг ташувчиси искаптопар чивинлар – флеботомус москитлари эканлиги исботланди. Дунёда искаптопар чивинларнинг 800 дан ортиқ турлари мавжуд бўлиб, уларнинг 20 га яқин тури Ўрта Осиёда, 15 дан ортиғи Кавказ орти республикаларида учрайди [2, 100]. Катта турларга мансуб бўлган лейшманияларнинг 30 дан ортиқ хили сут эмизувчи ҳайвонларда, 20 дан ортиғи эса одамларда ҳам касаллик чақиради [9].

П.Ф.Боровский томонидан тери лейшманиозининг қўзғатувчиси аксарият ҳолларда тропик мамлакатларда учраши эътиборга олиниб «Leishmania tropica» деб аташ қабул қилинди. Leishmania tropica бир ҳужайрали содда жонивор сифатидаги паразитдир [7, 8].

Тери лейшманиози билан касалланиш аниқ фаслий муддат билан боғлиқ. Бу вақт албатта искаптопар чивинларнинг фаол яшаш вақтига тўғри келади. Бу муддат июнь, июль, август, сентябрь, октябрь ойлари ҳисобланади. Йилнинг узоғи билан ноябрь ойида искаптопарнинг фаол учиш (чақиш) муддати тугайди ва аҳолининг касалланиши кейинги йилнинг май ойигача кескин камаяди. Мабодо касалликка қарши чора-тадбирлар ўз вақтида қўлланилмаса аҳоли орасида касалланиш яна бошланади.

Гарчанд тери лейшманиози бутун бир давлат аҳолиси орасида катта тиббий муаммоларни келтириб чиқармаса-да, лекин эски тиббий ўчоқлари бор ҳудудларда йиллаб талайгина муаммоларни юзага келтиради. Беморлар 3–4 ойлаб, баъзан 6–8 ойлаб терисига чиққан яралар туфайли ҳам маънан, ҳам иқтисодий жиҳатдан азоб чекадилар. Айниқса, яралар беморнинг юз соҳасида жойлашса жуда ёмон косметик нуқсонларга сабаб бўлади. Тўғри, тери лейшманиози туфайли беморлар ногирон бўлиб қолмайди, аммо жуда кўплаб инсонларнинг ҳар йили тери лейшманиозига чалиниши давлатга жуда катта иқтисодий зарар етказади. Касалланганлар терисининг турли жойларида бир умрлик турли чандиқ-нуқсонлар қолади.

Ишнинг мақсади. Ушбу фикр ва мулоҳазаларга таянган холда сўнгги олти йил давомида Республикамизда тери лейшманиози билан касалланиш динамикаси қандай бўлганлигини ўрганиш.

Тадқиқот ишларига 2018 йилдан то 2023 йилгача бўлган муддатдаги тери лейшманиози билан касалланиш миқдори олинди. Дарҳақиқат, ушбу йиллар мобайнида Республикамизда жами 5629 нафар шахс тери лейшманиозига чалинган. Уларнинг асосий қисми лейшманиознинг азалдан эндемик ўчоғи бўлмиш Сурхондарё вилоятига тўғри келади. Ушбу вилоятда сўнгги олти йил давомида жами 2226 та бемор қайд қилинган бўлиб, улар Республикада аниқланган беморларнинг 39,5 % ини ташкил қилади. Вилоятда лейшманиоз билан касалланиш йиллар давомида бир хил эмас, масалан, 2021 йили жами 508 та (18,8) бемор аниқланган бўлса, 2022 йилга келиб – 284 та (10,2), яъни деярли икки баравар камайиб кетган. 2023 йилга келиб эса нисбатан яна – 397 та (13,5) га кўтарилган (1-жадвал).

Ҳисоб-китоблардаги иккинчи эндемик ўчоқ бу – Бухоро вилоятидир. Бухоро вилоятида сўнгги олти йил давомида 1196 нафар бемор аниқланган бўлиб, улар жами беморларнинг 21,2 % ини ташкил қилади. Вилоятда ҳам энг кўп касалланиш 2021 йилга тўғри келади. Худди шу йили 348 нафар (14,6) беморлар рўйхатга олинган. Эътиборлиси шундаки, 2021 йили тери лейшманиози бўйича хеч қачон эндемик ҳисобланмаган Тошкент шаҳрида 13 нафар (0,4), Самарқандда 12 нафар (0,3), Сирдарёда 12 нафар (1,3) ва Тошкент вилоятида 8 нафар (0,2) беморлар ҳисобга олинган.

1-жадвал

2018–2023 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолиси ўртасида тери лейшманиози касаллиги билан касалланиш кўрсаткичи

	2018		2019		2020		2021		2022		2023	
Тошкент ш.	2	0,0	3		3	0,1	13	0,4	8	0,3	9	0,3
Андижон в.	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Бухоро в.	112	6,1	130	6,9	266	14,0	348	14,6	185	9,2	155	7,6
Жиззах в.	201	15,1	95	7,0	44	3,2	72	5,1	53	3,6	90	6,0
Қашқадарё в.	70	2,1	–	–	99	3,0	72	2,1	144	4,2	82	2,4
Навоий в.	20	2,1	32	3,1	120	11,4	52	6,4	59	5,6	46	4,3
Наманган в.	–	–	–	–	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Самарқанд в.	5	–	9	–	5	0,1	12	0,3	6	0,1	7	0,2
Сурхондарё в.	383	14,9	299	1,1	365	14,2	508	18,8	284	10,2	387	13,5
Сирдарё в.	–	–	5	0,6	6	0,7	12	1,3	4	0,5	2	0,2
Тошкент в.	5	0,1	3	0,1	11	0,3	8	0,2	22	0,7	24	0,8
Фарғона в.	3	0,0	7	0,2	1	0,0	2	0,1	0	0,0	3	0,1
Хоразм в.	8	0,4	2	0,1	8	0,4	14	0,7	27	1,4	36	1,9
Қорақалпоғистон Рес.	63	2,8	87	4,7	84	4,5	79	4,1	136	7,0	117	5,9
Ўзбекистон Рес.	867	2,6	672	2,0	1012	3,0	1192	3,4	928	2,6	958	2,6

Касалланиш миқдори бўйича учинчи ўринни Жиззах вилояти эгаллаган бўлиб, бу вилоятда сўнгги олти йил давомида 555 нафар тери лейшмаинозига чалинган беморлар қайд қилинган ва жами беморларнинг 9,8 % ини ташкил қилган.

Тери лейшманиози бўйича аввалдан эндемик ўчоқ ҳисобланган Қашқадарё вилоятидан олинган маълумотлар бизни бир оз ўйлантириб қўйди. Вилоятда 2018 йили 70 нафар (2,1) бемор аниқланган бўлса, бу рақамлар 2019 йилга келиб бирданигат «0» га тушиб қолди. 2020 йилга келиб яна 99 нафарга (3,0) кўтарилган. 2021 йилга келиб яна бирмунча камайган ва 72 нафарни (2,1) ташкил қилган. 2022 йили эса икки ҳиссага – 144 нафар (4,2) ошиб кетган. Бундай ҳолат ханузгача давом этмоқда. Бизнинг фикримизча, Қашқадарё вилоятида лейшманиознинг статистик таҳлили қониқарли даражада эмас.

Бизга аввалдан маълумки, иқлими йил давомида иссиқ ҳудудларда искаптопар чивинлар (москитлар Phlebotomus papatasi, Phlebotomus longiductus ва б.) бир мавсумда 2–3 марта, ҳар сафар камида 100 донадан тухум қўяди. Бундай вазият Республикамизнинг Сурхондарё, Қашқадарё, Бухоро ва Навоий вилоятларига тўғри келади. Яна айтиш жоизки, Phlebotomus papatasi нинг личинкали даври 28-35 кунни ташкил қилади. Фақат ҳавонинг иссиқ даражаси 26–28ºС ва ундан юқори бўлиши керак. Ушбу шароитда 1,5–2 ой давомида москит тухумларидан ёш авлод ривожланади. Аммо ҳавонинг ўртача иссиқлик даражаси 17–18ºС дан паст бўлса, москит тухумларининг ривожланиш цикли тўхтайди. Хўш, касаллик ташувчисининг ҳаёт цикли йил давомидаги об-ҳавога боғлиқ экан, унда Республикамизнинг энг шимолида жойлашган Қорақалпоғистон Республикасида тери лейшманиозининг сони нимага йилдан-йилга ошмоқда. Масалан, 2018 йилда 63 нафар (2,8) бемор қайд қилинган бўлса, бу миқдор 2022 йилга келиб 136 нафар (7,0) га кўтарилган, яъни 100 минг аҳолига интенсив кўрсаткич 2,5 га ошган. 2023 йилга келиб умумий аниқланган беморлар сони 117 (5,9) ни ташкил қилган. Худди шундай ҳолатни Хоразм вилоятида ҳам кўриш мумкин. Касалланиш 0,4 дан (2018 йил) 1,9 (2023 йил)га кўтарилган.

Дарҳақиқат, Республика бўйича тери лейшманиозининг сўнгги олти йил давомида берилган статистик маълумотларидан кўриниб турибдики, лейшманиоз билан касалланиш нисбатан ошиб бормоқда. Ҳатто эндемик бўлмаган ҳудудларда, жумладан Тошкент шаҳри (0,4), Сирдарё (0,2), Самарқанд (0,2), Фарғона (0,1) ва Тошкент (0,8) вилоятларида ҳам миграция туфали беморлар қайд қилинмоқда. Эски эндемик ўчоқлари бор ҳудудларда (Сурхондарё, Бухоро, Жиззах, Навоий, Қашқадарё) албатта касалланиш юқори, лекин берилган статистик маълумотларни таҳлил қилишда қийинчиликлар бор. Масалан, Жиззах вилоятида лейшманиозга қарши ҳеч қандай профилактик ишлар олиб борилмаса-да касалланиш 100 минг аҳолига 2018 йили 15,1 бўлган ва 2020 йилга келиб 3,2 га тушган, яъни 4,7 бараварга камайган. Худди шундай, Қашқадарё вилоятида 2018 йили 70 нафар бемор қайд қилинган бўлиб, 2019 йили «0» ҳолатига тушган, 2020 йили эса 99 (3,0) нафар янги бемор аниқланган. Дарҳақиқат, юқорида берилган маълумотлар биздан ушбу ҳолатларни чуқурроқ ўрганишни талаб қилади.

Хулоса ва таклифлар. Шундай қилиб, тери лейшманиози билан аҳоли касалланишининг Республика бўйича берилган сўнгги олти йиллик (2018–2023 й.й.) статистик маълумотларни таҳлил қилишдан маълум бўлдики, касалланиш нисбатан 867 дан 958 гача ошган, айниқса 2021 йили ҳатто 1192 гача (3,4) кўтарилган. Лекин статистик маълумотлардаги айрим камчиликларни эътиборга олсак, ҳаққоний кўрсаткичлар бундан ҳам юқори. Айниқса, лейшманиоз бўйича эндемик ҳисобланмаган ҳудудларда ҳам касалликнинг қайд қилинаётганлиги ташвишлидир. Шимолий ҳудудларда ошиб бораётганлиги эса биздан касалликга қарши режани аниқ ишлаб чиқишни талаб қилади.

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг берган маълумотларига қараганда, дунёда аниқланаётган тери лейшманиозининг 80 %и асосан 9 та давлатлар ҳиссасига (Афғонистон, Алжир, Бразилия, Колумбия, Эрон, Ироқ, Покистон, Сирия ва Яман)га тўғри келади. Бизга чегарадош бўлган Афғонистон ва Туркманистонда эса касаллик йилдан-йилга ошиб бормоқда. Сўнгги йилларда ҳатто Жанубий Қозоғистоннинг Туркистон ва Шимкент вилоятларида ҳам касалликни қайд қилиш суръати кўтарилмоқда. Дунёда тери лейшманиозининг олдини олиш мақсадида Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти ходимлари томонидан қатор фикр ва тавсиялар билдирилган, улардан:

1. Соғлиқни сақлаш тизими раҳбарлари ва тиббиёт ходимларини лейшманиозни эрта аниқлаш, лаборатор ташхисоти, клиникаси, давоси ва профилактикаси борасидаги маълумотлар билан мунтазам таништириб бориш.

2. Аҳоли орасида тери лейшманиозининг юқиш йўллари ва тарқалиши тўғрисида тарғибот ишларини ташкиллаштириш.

3. Эндемик ўчоқлар бор ҳудудларда касалликнинг назоратини координация қилиш ва янги режаларни ишлаб чиқиш. Барча қизиқувчи ва манфаатдор томонларни касаллик борасидаги маълумотлар билан таъминлаш.

4. Ички молиялаштиришни ошириш, касалликнинг давосида ишлатиладиган сифатли дорилармонлар билан таъминлаш.

5. Беморларни даволаш бўйича махсус қўлланма яратиш.

6. Касаллик эпид назорати ва ташувчисига қаратилган миллий қўлланма тузиш.

7. Касалликни аниқлашга қаратилган янги инновацион механизмларни амалиётга татбиқ қилиш.

8. Касалликнинг дастлабки клиник белгилари ва олиб бориладиган даво муддати оралиғини қисқартириш.

9. Тери лейшманиозини албатта ҳисобга олинадиган касалликлар тоифасига киритилганлигини инобатга олиш.

10. Касалликка қарши самарали курашиш учун тиббиёт ходимларига москитларнинг ҳаёт циклини ўргатиш.

11. Эндемик ўчоқларда барча беморларни тўлиқ рўйхатга олиш негизида келажакда касалликнинг эпидемиологик назоратини кучайтириш.

Ушбу санаб ўтилган тавсияларни инобатга олиш ва уни амалиётга татбиқ этиш Республикамизда тери лейшманиозининг кескин камайишига олиб келади.

АДАБИЁТЛАР

1. Ахмедова М.Д., Анваров Ж.А., Сувонқулов У.Т., Мирзажонова Д.Б., Осипова С.О. Кожный лейшманиоз и сопутствующие тканевые гельминтозы (обзор). Журнал инфектологии Том, № 2, 2019. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-20-25. С. 20–25.
2. Жданова О.Б., Манчатиз Ф., Акулинина Ю.К. Зоонозный кожный лейшманиоз в России. Организм и среда жизни. Материалы III Международной научно-практической конференции. Г. Кемерово, 28 февраля 2020. С. 39–44.
3. Муратов Т.И., Ачилова О.Д., Садиков З.Ю., Раббимова Н.Т., Сувонкулов У.Т. Новый комплексный консервативный метод лечения кожного лейшманиоза. Вестник врача № 4. 2018. С. 37–40.
4. Боровский П.Ф. «О сартовской язве», «Военно-медицинский журнал», 1898, ч. 195, С. 925.
5. Серия технических докладов ВОЗ. Борьба с лейшманиозом. Доклад на заседании Комитета экспертов ВОЗ по борьбе с лейшманиозом, Женева, 22–26 марта 2010 года. С. 124.
6. Ташпулатова Ш.А., Анваров Ж.А., Сувонкулов У.Т. Кожный лейшманиоз. Учебно-методическое пособие для студентов 5 курса мед ВУЗов. Ташкент 2019 года. С. 40.
7. Чабанов Д.А., Литвинова М.А. Случай излечения кожного лейшманиоза гомеопатическим методом. Гомеопатический ежегодник. 2020. Сборник материалов XXX научно-практической конференции с международным участием. С. 75–77.
8. Atayde V.D., da Silva Lira Filho A., Chaparro V., Zimmermann A., Martel C., Jaramillo M., Olivier M. Nat Microbiol 2019. Vol. 4. P. 714–723.
9. Scott P., Novais F.O.: Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. Nat Rev Immunol 2016. Vol. 16. P. 581–692.
10. Zamboni D.S., Kima-Junior D.S.: Inflammasomes in host response to protozoan parasites. Immunol Rev 2015. Vol. 265. P. 156–171.

УДК: 616.5-002-056.3-053.2-085

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Ш.З. МАВЛЯНОВА, Х.М. ЖАЪФАРОВ

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

РЕЗЮМЕ

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Ш.З. Мавлянова, Х.М. Жаъфар

В статье представлены инновационный способ наружной терапии у детей с атопическим дерматитом с применением отечественного парафармацевтического препарата наружного действия – эмолента кремниево-пантелового крема (фатибэби). Результаты клинико-лабораторных исследований показали, что использование кремниево-пантенолового крема у детей способствовало снижению индекса SCORAD, улучшению состояния кожи, а также коррекции местного иммунитета и микробиоты кожи. Полученные результаты свидетельствует о высокой эффективности эмолента «фатибэби», что можно рекомендовать в качестве поддерживающей наружной терапии не только для больных с атопическим дерматитом, но для здоровых детей.

Ключевые слова: атопический дерматит, индекс SCORAD, POEM, микробиота кожи, секреторный иммуноглобулин А, эмолент фатибэби.

Наружная терапия является важной составляющей комплексного лечения детей с атопическим дерматитом, которая направлена на купирование проявлений кожной аллергии, устранение зуда, восстановление поврежденного эпителия и улучшение барьерных функций кожи, а также лечение вторичной инфекции. (противоаллергическое, противовоспалительное, антимикробное действие). [3, 7, 8, 13].

При атопическом дерматите требуется уход за кожей те только во время обострения, но и во время ремиссии, атопический дерматит требует ухода за кожей в любой фазе заболевания (обострение, ремиссия) [3, 7, 17, 23]. Поддерживающая терапия является важным компонентом в клинической ремиссии заболевания. Так как регулярное использование увлажняющих препаратов наружного назначения будет способствовать длительному увлажнению кожи и эластичности [19, 23].

Эмоленты – жиры и жироподобные вещества. Они входят в состав косметических средств, созданных для ухода за сухой, поврежденной кожей. Эмоленты используют и при дерматите у детей. После применения такого средства кожа дольше остается увлажненной и мягкой. Она меньше подвержена воздействию травмирующих факторов: трение одеждой, пот, водопроводная вода, мыло, стиральный порошок, низкая температура, солнечные лучи. Применение эмолента снижает риск присоединения бактериальной инфекции пораженной кожи за счет улучшения ее барьерных свойств [23, 25].

В рамках прикладного и инновационного грантов при поддержке ООО «Фатидерм» были разработаны новые отечественные пара фармацевтические эмоленты линии «Фатидерм» – детский крем «фати-бэби») [26].

Детский крем «Fati-baby» (фати-бэби) – эмолент, в составе которого имеется дексапантенол, цинк, ланолин, вазелин, активизированные кремнистые воды с лечебными минералами и редкоземельные (REE) элементы, обладает смягчающим, увлажняющим свойствами. Применяется как профилактическое и гигиеническое средство против раздражения кожи и опрелостей у детей. Присутствия кремния и пантенола, окись цинка оказывают восстановительное, метаболическое и противовоспалительное действие, способствует увеличении пролиферации фибробластов и наличии регенерирующего эффекта. Предназначен для ежедневного ухода за нежной и чувствительной кожей малыша. UZ.SMT.01.0007.61809378

Составляющий компонент активизированная кремнистая вода содержит кремнистую кислоту (52 мг/л) и лечебные минеральные элементы (Pb, Mg, Sr, Cu, Zn, Se, J, Mn, Cd, Zn, Fe, Cs) и REE – элементы (La, Ce, Pr и Nd), которые участвуют в создании торсионного поля за счет механического вращения электронов и способствует усилению проницаемости атомов действующих веществ лекарственных препаратов в мишень воспалительного процесса, предотвращая тем самым развитие эндотоксического шока и повышает эффективность препаратов наружного действия и также способствует подавлению роста условно-патогенных микроорганизмов на коже (Stafhylococcus spp. E. Coli, candida spp.)

Препараты линии «фатидерм», в том числе детский крем «фати-бэби» обладают универсальным и многокаскадным механизмом действия.

Наиболее значимыми эффектами препаратов являются:

- подавление синтеза про- (ИЛ-2, ИЛ -6, ФНО-альфа) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10);
- снижение уровня чувствительности рецепторов клеток к иммуноглобулину Е;
- подавление чрезмерной выработки иммуноглобулина Е;
- активация гистаминазы;
- повреждение клеточных стенок микроорганизмов и нарушение их белкового синтеза;
- восстановление эпидермального барьера кожи и его защитных свойств.

Детский крем «фатибэби» прошел экспериментальные и клинические исследования в Республиканском специализированном научно-практическим медицинском центре дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз.

Целью исследования явилось оценка клинической и лабораторной эффективности парафармацевтических кремнесодержащих препаратов линейки «фатидерм» наружного назначения – эмолента «фати-бэби» у детей с атопическим дерматитом.

Материал и методы исследования. Клинико-лабораторные исследования проводились у 176 детей с атопическим дерматитом в возрасте от 1 до 18 лет. Среди них девочек составили 93 и мальчиков – 83. По возрасту до 1 года в младенческом возрасте составили – 10 (5,6 %) детей, в детском периоде 2–11 лет – 103 (58,5 %) и в возрасте 12–18 лет – 63 (35,8 %) детей.

Для оценки клинико-терапевтического эффекта эмолента – увлажняющего крема «фати-бэби» у всех детей были проведены клинические (клинические – DGU 20222915 программная диагностика степени тяжести с учетом индекса SCORAD, ДИШС), иммунологическое , микробиологические и статистические исследования до и после лечения в течение 10 дней стационарного лечения в клинике РСНПМЦДВиК МЗ РУ и филиалах РСНПМЦДВ МЗ РУз (Андижанской, Самаркандской, Наманганской областях и республики Каракалпакистан). Общий и секреторный IgA определяли в сыворотке крови б-х с помощью коммерческих ИФА тест-систем «IgA общий-ИФА-БЕСТ» (Россия).

По клинической форме у 42 детей диагностирована – эритематозно-сквамозная форма, у 38 – эритематозно-сквамозная форма с лихенизацией, экссудативная форма – у 25, лихеноидная форма – у 41 и пругиригинозная форма – у 30 больных соответственно. С учетом индекса SCORAD среди 176 детей легкую степень составили 29 (16,5 %), среднюю степень – 63 (35,8 %) и тяжелая степень тяжести – диагностирована у 84 детей, что составило 47,7 %. Всем детям согласно стандарту и клиническому протоколу по лечению кожных заболеваний проводили комплексную терапию, заключающиеся в назначении гипосенсибилизирующей, витаминной, антигистаминной терапии и наружную противовоспалительную терапию и применением физиотерапевтической процедуры (ультразвуковой массаж) с эмолентами (бепантен и фатибэби) с учетом возраста детей и локализации кожно-патологического процесса.

Результаты исследования. Для сравнительной характеристики терапевтической эффективности наружного лечения больные были разделены на 2 группы: основная группа получала крем фати-бэби ($n = 101$), а контрольная группа ($n = 65$) – бепантен крем.

Клиническая оценка наружной терапии оценивалась по состоянию общего статуса, кожно-патологического процесса и данных микробиологических исследований. Основными критериями, как следствие, эффективность терапии являлись: наступление полной или неполной клинической ремиссии кожно-патологического процесса, снижение индекса SCORAD, POEM, нормализация pH кожи и микробиологическая негативация в очаге поражения кожно-патологического процесса и уменьшения количество рецидивов.

Анализ степени тяжести по индексу SCORAD у обследованных больных в среднем составило 37,3 ± 0,3 баллов, что соответствовало средней степени тяжести. После проведенной терапии с применением увлажняющего крема (рис. 1). снизилось в 3,4 раза и в среднем составило 10,8 ± 0,3 баллов ($P < 0,05$).

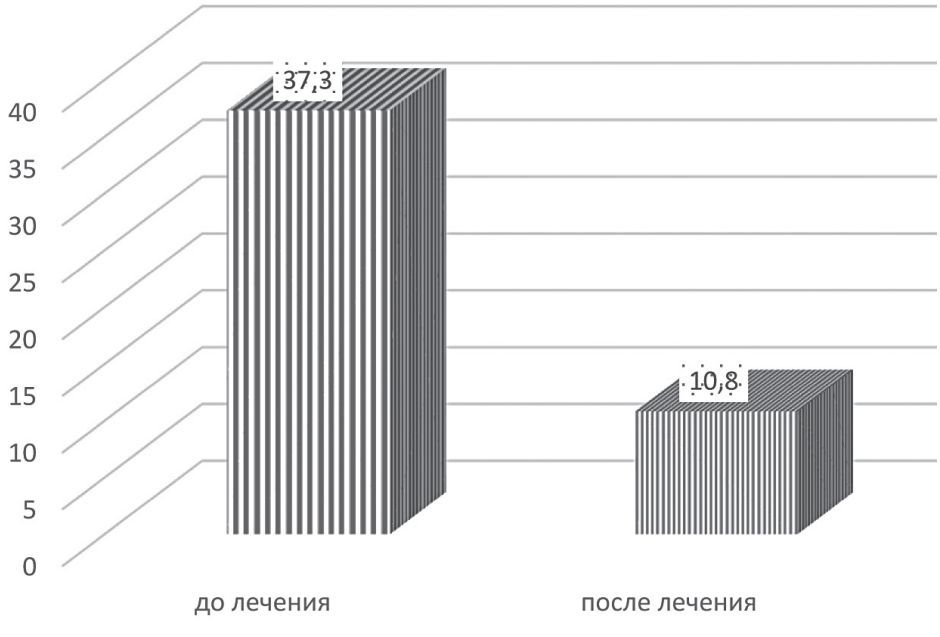


Рис. 1. **Сравнительная характеристика индекса SCORAD на фоне применения фати-бэби (балл)**

Нами также проанализирована показатели индекса SCORAD по степени тяжести. (табл. 1.).

Таблица 1

Показатели индекса SCORADу детей с АД (M ± м)

	Легкая степень	Средняя	Тяжелая
До лечения $n = 101$	18,9 ± 0,2	36,8 ± 0,2	55,4 ± 0,6
После лечения $n = 65$	7,5 ± 0,3*	9,7 ± 0,17*	15,5 ± 0,3*

Примечание: * – показатель достоверности по отношению к показателям до лечения ($P < 0,05$).

Использование увлажнаяющего крема фатибэби статистически достоверно уменьшало индекса SCORAD в 2,5, 3,4 и 3,6 раз соответственно.

Индекс POEM у детей с АтД также снизился в 2,8 раз и в среднем составил 7,4±0,2 баллов (до лечения 21,7±0,4 баллов) и в 10-й день терапии POEM снизился на 8 раз и в среднем составил 2,6±0,1 баллов. Полученные данные имели статистически достоверный характер (P<0,05).

Таблица 2

Сравнительная оценка индекса POEM на фоне физиотерапевтической процедуры ультразвукового массажа с наружной терапии у больных с ксерозом кожи (в группе больных атопическим дерматитом). (баллы)

Показатель	Основная группа *n*=23			Контрольная группа *n*=25		
	до лечения	на 5-й день терапии	на 10-й день терапии	до лечения	на 5-й день терапии	на 10-й день терапии
POEM (балл)	20,8±0,4	7,4±0,2*×	2,6±0,1*×	21,7±0,4	14,1±0,3*	8,1±0,3*

Примечание: * – показатель достоверности по отношению к показателям до лечения; (P<0,05) × – показатель достоверности по отношению к показателям контрольной группы после лечения (P<0,05).

Детский крем «фати-бэби» также применялся с физиотерапевтической процедурой ультразвуковым массажем на аппарате BTL у 45 детей 1 раз в день в течение 10 дней во время стационарного лечения.

Применение ультразвукового массажа с кремниево-пантеноловым кремом «фатибэби» у детей с АД заметно снизило симптом – зуда, способствовало регенерации кожи, разглаживания и увлажнению кожи в очагах поражения.

Такая положительная динамика рассасывания кожно-патологического процесса у детей с АД основной группы можно объяснить противовоспалительным действием кремниево-пантенолового крема (фати-бэби) благодаря составляющему компоненту крема. Присутствие активизированной кремнистой воды с содержанием кремнистой кислоты (52 мг/л) и лечебных (Pb, Mg, Sr, Cu, Zn, Se, J, Mn, Cd, Zn, Fe, Cs) и REE – элементов (La, Ce, Pr и Nd) в комплексе пантенолом способствовало выраженному противовоспалительному эффекту, улучшению тургора кожи, эластичности и нормализации состояние микробиоты кожи (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная оценка степени колонизации Staphylococcus spp. у детей с атопическим дерматитом на фоне физиотерапевтической процедуры (КОЕ/см²)

Staphylococcus spp.	Основная группа *n*=45	Контрольная группа *n*=39	Здоровые дети *n*=27
До лечения	59,5±1,2*×	62,5±1,6*×	2,7±0,05
После лечения	10,2±0,4* ** ×	26,5±0,7*×	

Примечание: * – показатель достоверности по отношению к показателям до лечения (P<0,05); ** – показатель достоверности по отношению к показателям контрольной группы, (P<0,05); × – показатель достоверности по отношению к показателям здоровых лиц (P<0,05).

Как видно из таблицы, в основной группе детей с атопическим дерматитом степень колонизации staphylococcus spp. в среднем составило 59,5±1,2 КОЕ/см², а после лечения на 10-й день в среднем составило – 10,2±0,4 КОЕ/см², что в 5,8 раз снизился показатель обсемененности стафилакокковой флоры, тогда как в контрольной группе данный показатель снизился в 2,4 раз и в среднем составила 26,5±0,7 КОЕ/см² соответственно. Однако данный показатель обсемененности в 2,6 раза было выше по сравнению с показателями основной группы (P<0,05).

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что комбинированное использование ультразвукового массажа с кремниево-пантеноловым кремом «фати-бэби» способствует значительное негативации условно-патогенной микрофлоры staphylococcus spp. в 5,8 раз. (P<0,05).

Также нами было оценка местного иммунитета IgA у на фоне получаемой наружной терапии.

Результаты ИФА исследования иммуноглобулина А в сыворотки крови представлены в (табл. 4).

Таблица 4

Показатели секреторного иммуноглобулина SIgA и общего IgA, в сыворотке крови у детей с АД на фоне получаемой наружной терапии

Метод лечения	Количество обследованных лиц	Исследования	SIgA (мг/мл)	IgA (мг/мл)
инновационная (фатибэби)	45	до лечения	5,6± 0,3	6,4 ± 0,4
		после лечения	3,02 ± 0,04*	3,9 ± 0,03*
стандартная (бепантен)	39	до лечения	6,03 ± 0,07	7,34 ± 0,07
		после лечения	4,7 ± 0,03*	4,9 ± 0,03*
контрольная группа	29		2,8 ± 0,03	3,8 ± 0,03

Примечание: * достоверность по отношению до лечения ($P < 0,05$).

Как следует из таблицы, уровень секреторного IgA достоверно снижался по сравнению до лечения в обеих группах, однако в группе детей с Ад, получавшие инновационный способ уровень SIgA снижался в 1,8 раз, а у больных контрольной группы – в 1,3 раза соответственно. Такая же тенденция отмечалось в концентрации общего IgA в обеих группах соответственно ($P < 0,05$).

Отдаленные результаты клинических наблюдений в течение 1 года показали, что в основной группе больных получавшие комбинированное лечение ультразвукового массажа с кремниево-пантеноловым кремом «фати-бэби» способствовало клинической ремиссии у 37 из 45 детей, что составило 82,2 % случаев, а в контрольной группе клиническая ремиссия наблюдалось у 14 детей из 39 больных, что составило 35,9 % , что в 2,3 раз было ниже по сравнению с показателями основной группы.

На наш взгляд, такое эффективное действие комбинированного использования физиотерапевтической процедуры ультразвукового массажа с кремниево-пантеноловым кремом «фати-бэби» обусловлено стимуляцией биохимических реакций на коже, регенерацией клеток эпидермиса, выработкой коллагенов и улучшением состояния местного иммунитета и микробиоты кожи.

Таким образом, клинические и микробиологические исследования показали, что комбинированное использование ультразвукового массажа с частотой 3000 кГц с применением кремниево-пантенолового крема «фати-бэби» способствовало значительному рассасыванию кожно-патологического процесса , снижению индекса POEM и уменьшению степени колонизации условно-патогенной флоры staphylococcus spp. в 5,8 раз и удлинению клинической ремиссии на 82,2 %.

Детский крем «фати-бэби» с целью увлажнения можно рекомендовать в качестве поддерживающей терапией не только у детей с АтД, но и у здоровых детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бегайдарова Р.Х., Кузгибекова А.Б., Насакаева Г.Е., Юхневич-Насонова Е.А., Алшынбекова Г.К., Койчубеков Б.К. Секреторный иммуноглобулин а при лямблиозе // Международный журнал экспериментального образования. 2013. № 10–2. С. 233–235;
2. Крюкова Н.О., Ракунова Е.Б., Костинов М.П., Баранова И.А., Свитич О.А. Секреторный иммуноглобулин А респираторной системы и COVID-19. Пульмонология. 2021. № 31(6). С. 792–798. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-6–792-798
3. Смирнова, Г. И. Атопический дерматит у детей: достижения и перспективы // Рос. педиатр. журн. – 2017. № 2. С. 99–107.
4. Сенцова Т.Б., Ревякина В.А., Дигилова Н.Д., Булгакова В.А. Состояние гуморального иммунитета и интерлейкинового статуса при атопическом дерматите у детей // Рос. Педиатр. журн. 2002. № 5. С. 8–12.
5. Торопова Н. П., Сорокина К. Н., Лепешкова Т. С. Атопический дерматит детей и подростков – эволюция взглядов на патогенез и подходы к терапии // Рос. журн. кож. и венер. болезней. 2014. № 6. С. 50–59.
6. Atopic dermatitis: an overview/Berke R., Singh A., Guralnick M. // American Family Physician. 2012. Vol. 86(1). P. 35–42.
7. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond / Tsakok T., Woolf R., Smith C.H. et al. //British journal of dermatology. 2018. DOI: 10.1111/bjd.16934. P. 65–76.
8. Балаболкин И. И. Влияние генетических факторов на развитие атопического дерматита у

детей/ И. И. Балаболкин, Е. С. Тюменцева // Педиатрия. 2009. Т. 87. № 2. С. 125–129.
9. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Елисеева Т.И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии. Педиатрия. 2017. Vol. 96(2). P. 128–135.
10. Балаболкин И.И. Современные аспекты патогенеза и терапии атопического дерматита у детей //Школа молодого педиатра. 2014. № 4. С. 177–183.
11. Балаболкин И.И., Садикова Т.Е. Клинико-иммунологические варианты атопического дерматита у детей и подростков и эффективность патогенетической терапии. Педиатрия. 2013. № 92 (3). С. 6–13.
12. Боткина А.С. Клинико-метаболические и генетические аспекты атопического дерматита у детей: канд. мед. наук. – М., 2003.
13. Брагина Е.Е. Филаггрин и кератины в формировании защитного эпидермального барьера. Обзор // Пластическая хирургия и косметология. 2011. № 4. С. 615–659.
14. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Сухоруков В.С. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита. // Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018. № 63:(1). С. 28–33. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63-1–28-33
15. Варламов Е.Е., Тагирова М.К., Комова Е.Г., Прасолова М.А., Иванов М.К., Сухоруков В.С., Пампура А.Н.– «Клиническое значение мутаций гена FLG у детей с атопическим дерматитом» // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. № 2. С. 87–91.
16. Генкина Н.И. Распространенность, факторы риска и течение атопического дерматита у детей: Автореф. дисс. докт. мед. наук. – М., 2006.
17. Диагностика и лечение атопического дерматита у детей и взрослых: Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (Американская академия аллергии, астмы и иммунологи). Группа PRACTALL, – М.: ООО АРТ, МЕДИЛ Print, 2006.
18. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Болдырева М.Н., Гудима Г.О. Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите. Российский аллергологический журнал. 2015. № 1. С. 3–14.
19. Каримов Б.Х. Совершенствование патогенетической терапии атопического дерматита у детей и разработка эффективных методов профилактики. //. Автореф. Канд. Диссерт. 2023. 49 с.
20. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш., Шахабуддинова М.З. Клинико-эпидемиологическая характеристика атопического дерматита в Узбекистане //Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент. 2019. № 3. С. 61–64. (14.00.11, № 8).
21. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Муминова С.Р., Разикова Г.Р., Закиров Б.Х., Исмогилов А.И. Оценка дерматологического индекса шкалы симптомов у больных атопическим дерматитом на фоне наружного применения 5 % кремнистого крема // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения». г. Санкт-Петербург. 23–24 апреля 2019 года. С. 169.
22. Рахматов А.Б., Мавлянова Ш.З. Атопический дерматит: диагностика и лечение. Методические рекомендации для врачей. 2008. С. 34.
23. Сергеев Ю.В. Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии: рекомендации для практикующих врачейа. – М.: Медицина для всех. 2005. С. 6.
24. Сергеев Ю.В. Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии: рекомендации для практикующих врачей. – М.: Медицина для всех. 2005. С. 6.
25. Хаитов К.Н., Абидов Х.А., Каримов Б.Б. Эмоленты в терапии детей с атопическим дерматитом / Научно-практический журнал «Педиатрия», сборник материалов Научно-практической онлайн конференции «Современные вопросы детской дерматовенерологии» с международным участием, 19 июня 2020 года. – Ташкент. 2020. № 3. С. 265.
26. Мавлянова Ш.З. Жафаров Х.М. Методическая рекомендация «Инновационный способ базисной наружной терапии атопического дерматита у детей». – Ташкент. 2023.

УДК: 616.5-002-056.3:612.017:575-085

ПРИМЕНЕНИЕ МОЧЕВИНЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ КОЖНОГО БАРЬЕРА У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Г.Р. РАЗИКОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр аллергологии и клинической иммунологии, г. Ташкент, Узбекистан

XULOSA

ATOPIK DERMATIT BILAN OG‘RIGAN BEMORLARDA TERI BARYERINING BUZILISHINI DAVOLASHDA MOCHEVINA QO‘LLANILISHI

G.R. Razikova

Ushbu xulosada atopik dermatitda teri quruqligi patogenezi va epidermal qavatning buzilishi haqida umumlashtirilgan ma’lumotlar berilgan. Teri quruqligi atopik dermatitning klinik belgisi bo‘lib va epidermisning muguz qavatida lipidlar va gidrofil hujayralar sonining kamayishi bilan tavsiflanadi. Shuningdek, biz IL2-genining rs2069762 (T330G) polimorfizmining allellari va genotiplarining atopiyaning turli shakllari bo‘lgan bemorlar orasida tarqalishini o‘rganib chiqdik va populyatsiya namunasida mutant «g» alleli va heterozigotli t/G genotipining atopik dermatit rivojlanishi bilan ishonchli assotsiatsiyasi mavjudligi aniqlandi. Epidermal baryerning buzilishi bilan kechadigan atopik dermatitni davolashda zamonaviy yondashuvda namlovchi vositalarni o‘z ichiga oladi. Mochevina keratinotsitlarda filaggrin, lorikrin, involukrin va transglutaminaza 1, katelitsidin, beta-defenzin-2, hujayraga suv va mochevina tashuvchi oqsillar va hujayralararo matritsa lipidlari sinteziga hissa qo‘shadigan oqsillar sintezining past molekulyar og‘irlikdagi nazorat qilvchidir.

Kalit so‘zlar: atopik dermatit, atopik dermatitdagi genetik mutatsiyalar, mochevina, namlovchi kremlar, terining kserozi, atopik dermatitning maxalliy terapiyasi.

SUMMARY

THE USE OF UREA FOR THE CORRECTION OF SKIN BARRIER DISORDERS IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

G.R. Razikova

The review summarizes the pathogenesis of dry skin and epidermal barrier disorders in atopic dermatitis.

Dry skin is a clinical sign of atopic dermatitis and is characterized by a decrease in the number of lipids and hydrophilic cells in the stratum corneum of the epidermis. We also studied the distribution of alleles and genotypes of the rs2069762 (T330G) polymorphism of the IL2 gene among patients with various forms of atopy and determined the presence of a significant association of the mutant «G» allele and the heterozygous T/G genotype with the development of atopic dermatitis in the population sample. The modern approach to the treatment of atopic dermatitis accompanied by disorders of the epidermal barrier includes basic moisturizers. Urea is a low-molecular regulator of protein synthesis in keratinocytes, such as filaggrin, loricrin, involucrin and transglutaminase 1, cathelicidin, beta-defensin–2, proteins that transport water and urea into the cell, as well as proteins that promote the synthesis of lipids of the intercellular matrix.

Keywords: atopic dermatitis, genetic mutations in atopic dermatitis, urea, moisturizers, skin xerosis, topical therapy of atopic dermatitis.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ МОЧЕВИНЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ КОЖНОГО БАРЬЕРА У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Г.Р. Разикова

В обзоре проведено обобщение о патогенезе сухости кожи и нарушении эпидермального барьера при атопическом дерматите.

Сухость кожи является клиническим признаком атопического дерматита и характеризуется снижением в роговом слое эпидермиса количества липидов и гидрофильных клеток. Также нами изучено распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs2069762 (T330G) гена IL2 среди больных с различными формами атопии и в популяционной выборке определено наличие достоверной ассоциации мутантного аллеля «G» и гетерозиготного генотипа T/G с развитием атопического дерматита. Современный подход к лечению атопического дерматита сопровождающихся нарушениями эпидермального барьера, включает базовые увлажняющие средства. Мочевина является низкомолекулярным регулятором синтеза белков в кератиноцитах, таких как филаггрин,лорикрин, инволюкрин и трансглутаминаза 1, кателицидин, бета-дефензин-2, белков – переносчиков воды и мочевины в клетку, а также белков, способствующих синтезу липидов межклеточного матрикса.

Ключевые слова: атопический дерматит, генетические мутации при атопическом дерматите, мочевина, увлажняющие кремы, ксероз кожи, топическая терапия атопического дерматита.

Введение. Атопический дерматит (АД) принадлежит к числу распространенных аллергических болезней. Патогенетическую основу АД составляет хроническое воспаление кожи и в дальнейшем Т клеточная инфильтрация и уменная моноцитарная инфильтрация [1]. Для хронической стадии атопического дерматита характерны инфильтрация и лихенификация кожи, гистологически наличие в эпидермисе гиперкератоза, умеренного спонгиоза, повышенного содержания клеток Лангерганса, в дерме – макрофагальной и умеренной Т клеточной инфильтрации, повышенного содержания эозинофилов и базофилов, высокой экспрессии генов IL4/IL13, IL5, умеренной экспрессии генов IFNγ, IL12, IL16. Клинические проявления ксероза – сухость, шелушение, грубость и бледный цвет с сероватым оттенком [2]. Кроме того, для него характерно снижение эластичности. Из-за повышенной раздражимости на коже часто появляется эритема. Снижение механической прочности рогового слоя эпидермиса клинически может проявляться трещинами [3].

Хотя в целом могут быть поражены любые участки тела, чаще это участки с меньшим количеством сальных желез, такие как голени, предплечья, кисти и стопы. Ксероз, особенно в сочетании с зудом, приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов [4].

Сухость кожи является одним из признаков нарушения эпидермального барьера [5].

Сегодня в арсенале топической терапии имеется препарат Скинкеа крем для наружного применения и содержит мочевины – 0,15 г и витамина Е – 0,01 г.

У пациентов с АД на фоне ксероза кожи отмечается значительное снижение содержания мочевины в роговом слое. Так, в ряде исследований установлено, что на 4–5-й день наружной терапии больных АД, в частности, кремом, в состав которого входит 5 % мочевина, происходило заметное уменьшение зуда, гиперемии и инфильтрации [6]. Зарубежными коллегами отмечены положительные результаты применения препаратов с мочевиной для терапии пациентов с экземой, дерматитами, кератозом, псориазом, ихтиозом, АД [7]. В частности, I. Hagemann и E. Proksch определили снижение гиперпролиферации эпидермиса при псориазе в результате топической терапии препаратами с мочевиной. Авторы доказали протеолитический, гидратирующий, противозудный эффекты при воздействии мочевины на кожу.

В российском исследовании установлено, что мазь с 30 % мочевиной оказывает кератолитическое действие, смягчает и увлажняет кожу и может применяться при заболеваниях кожи, сопровождаемых избыточным гиперкератозом (ихтиоз, псориаз, болезнь Девержи), и также может использоваться для размягчения кожи и удаления роговых наслоений при бородавках перед удалением, грибковых заболеваниях для размягчения ногтевых пластинок с целью облегчения их подрезания [8].

Увлажняющие кремы являются полезными вспомогательными средствами при воспалительных дерматозах и благоприятно воздействуют при лечении сухой, шелушащейся кожи. В ряде исследований установлено, что топические глюкокортикостероиды для наружной терапии в дерматологии эффективнее использовать в комбинации с мочевиной в концентрации 2–7 % для пролонгирования эффекта и исключения осложнений [9].

В Италии G. Micali, A. Verzì и соавт. (2019) провели исследование с целью оценки эффективности и переносимости 50 % безводной мочевины.

Наиболее эффективны наружные средства с мочевиной в виде эмульсионных мягких лекарственных форм (кремов), что широко используется в косметологии. Это объясняется тем, что липидная фаза косметического средства способствует сохранению естественного поверхностного эпидермального барьерного слоя, в результате чего уменьшается трансэпидермальная потеря влаги [10].

Мочевина также входит в состав комбинированных наружных средств и успешно применяется при различных дерматозах. Одной из распространенных комбинаций 2 % мочевины в дерматологии является ее сочетание с 0,1 % метилпреднизолоном ацепонатом (МПА) в форме крема. Мочевина в такой комбинации обеспечивает гидратирующий эффект – увлажняет, устраняет зуд и сухость кожи, а также улучшает проникновение МПА в очаг воспаления и восстанавливает защитные свойства кожи [11].

Эффективность применения комбинированного наружного средства МПА 0,1 % + мочевина 2 % в терапии больных различными стероидчувствительными дерматозами оценена в дерматологической клинике Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии [12]. Зафиксировано снижение активности воспалительного процесса, уменьшение сухости и шелушения кожи. В ходе лечения у пациентов побочных явлений не отмечено.

Таким образом, мочевина сама по себе является важным органическим веществом и участвует в различных процессах организма [13, 14]. Доказана ее роль в поддержании эпидермального барьера кожи. В дерматологии и косметологии мочевина широко применяется благодаря кератолитическому и увлажняющему действию при различных дерматозах, причем в комбинации с другими веществами [15, 16].

Нами проведено открытое несравнительное исследование, целью которого стала оценка эффективности, безопасности и переносимости наружнго средства Скинкеа.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 30 больных АтД.

Критерии включения в исследование: желание больного участвовать в исследовании; пациенты мужского и женского пола старше 6 лет; АтД в анамнезе, подтвержденный медицинской документацией; отсутствие системной и топической терапии за месяц до начала исследования; возможность выполнять требования протокола исследования.

Критерии исключения: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; участие в других клинических исследованиях.

В случайном порядке больных разделили на две группы. Первая группа – 18 человек (из них 11 женщин, 7 мужчин), вторая – 24 (из них 14 женщин, 10 мужчин). Средний возраст пациентов первой группы – 08,4±4,2 года, второй – 17,8±5,3 года.

Все пациенты получали системную и топическую патогенетическую терапию.

Системная терапия включала: дезлоратадин – 5 мг в сутки перорально, курс 14 дней;

В качестве топической патогенетической терапии использовали Скин кеа крем два раза в сутки на участки кожи с сухостью.

Режим применения – два раза в день 14 дней.

Исследование предполагало 3 визита: один скрининговый и 2 в период лечения и наблюдения. Продолжительность исследования составила 28 дней.

До начала терапии и по ее окончании проводились оценка клинических проявлений заболевания, клинический и биохимический анализ крови (общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, глюкоза, мочевина, креатинин), общий анализ мочи.

Эффективность лечения АтД оценивалась по SCORAD (scoring of Atopic Dermatitis – шкала атопического дерматита), интенсивность зуда – по VAS (Visual Analogue Scale – визуальная аналоговая шкала), изменение качества жизни больных – по DLQI (Dermatology Life Quality Index – дерматологический индекс качества жизни).

Начиная со второго визита анализировались изменения клинической картины заболевания и дерматологических индексов. Дерматологический статус устанавливался по следующим критериям:полное исчезновение признаков кероза – клиническое выздоровление; разрешение сухости кожи не менее чем на 70 % по сравнению с исходными данными – значительное улучшение.

Снижение выраженности патологического процесса не менее чем на 25 % от исходных показателей – улучшение; снижение выраженности патологического процесса менее чем на 25 % по сравнению с исходными данными – отсутствие эффекта; отрицательная динамика по сравнению с исходным состоянием – ухудшение.

Результаты. Исследование завершили все пациенты. Отклонение от нормы показателей крови и мочи у пациентов в обеих группах не зафиксировано. Не отмечено также побочных эффектов.

На фоне проводимой терапии наблюдалось улучшение состояния больных в группах.

Так, индекс SCORAD снизился в первой группе в 5,2 раза, во второй – в 4,,2 раза. До начала терапии медиана значения SCORAD в обеих группах сатистически значимо не различалась – 36,2 и 42,9 балла соответственно ($p > 0,05$). По окончании комплексного лечения медиана значения SCORAD в первой группе составила 9,4 балла, во второй – 13,1 балла ($p < 0,05$). Таким образом, показатель в первой группе оказался ниже показателя во второй группе в 1,7 раза.

При оценке интенсивности зуда по VAS отмечено статистически значимое его снижение в обеих группах ($p < 0,05$). При этом в первой группе снижение показателя было более выраженным – 3,9 против 4,2 балла соответственно ($p < 0,05$), то есть меньше в 1,5 раза.

Однако по окончании лечения количество пациентов, на которых заболевание не оказывало или оказывало незначительное влияние, в первой группе было почти в два раза больше, чем во второй ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности крема Скикеа в комплексном лечении АтД, а также о высоком уровне его безопасности и хорошей переносимости. На фоне применения крема-пены Glatte значительно улучшились и значения DLQI. Таким образом, крем Скинкеа можно рекомендовать для базового ухода за кожей при АтД.

Мочевина способна удерживать воду внутри эпидермиса. В концентрациях до 10 % мочевину применяют для терапии кероза, в том числе сопровождающегося зудом, для устранения сухости кожи и для увлажнения. В концентрациях 10–25 % она вызывает конформационные изменения в белковых структурах кожи и таким образом способствует отшелушиванию эпидермиса без влияния на физиологию и целостность кожи. В концентрациях свыше 25 % кератолитический эффект мочевины более выражен, что часто используется для терапии гиперкератозов. В высоких концентрациях и при использовании окклюзионных повязок мочевина способна растворять твердый кератин ногтей, поэтому ее применяют для лечения онихомикозов в комплексе с антигрибковыми препаратами.

Основные эффекты мочевины: увлажняющий; увеличивающий синтез липидов кератиноцитами (за счет повышения активности ферментов сфин-

голипидного метаболизма); улучшающий барьерную функцию кожи (за счет усиления механизмов восстановления кожи); противомикробный (за счет выработки кератиноцитами антимикробных пептидов); кератолитический .

В сухой коже содержание мочевины значительно снижено, а применение препаратов, содержащих мочевину, способно компенсировать дефицит мочевины в коже. В ряде исследований в результате комбинирования средств, содержащих 5 или 10 % мочевины, с пантенолом, бисабололом, церамидами и молочной кислотой установлено, что лучшими гидратирующими свойствами обладали такие комбинированные препараты, чем комбинации без мочевины.

Как правило, побочные реакции на мочевину встречаются редко и проявляются ощущением жжения или раздражения при нанесении на поврежденную кожу средств, содержащих высокую концентрацию мочевины.

Исходя из научных данных, можно сделать заключение, что мочевина является «золотым стандартом» в терапии ксероза. Она не только эффективно увлажняет кожу, но и улучшает ее барьерную функцию, а также собственные защитные и гидратационные механизмы кожи. Мочевина увеличивает проникновение активных ингредиентов в кожу и оказывает противозудное, а при более высоких концентрациях – кератолитическое действие.

При выборе концентрации мочевины и формы препарата следует учитывать индивидуальное состояние кожи больного и его заболевание. С точки зрения гидратирующего действия мочевины средства, содержащие комбинацию мочевины, церамидов и NMF, более эффективны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akdis C.A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? Nat Rev Immunol. 2021. Vol. 21(11). P. 739–751. Doi: 10.1038/s41577-021-00538-7.
2. Albanova V.I., Pampura A.N. Atopic dermatitis. Moscow: GEOTAR-Media; 2020: 5–16 (In Russ.). doi: 10.33029/9704-5640-8-ATTI-2020-1-144.
3. Albanova V.I., Petrova S.Yu. Atopic dermatitis. Moscow: GEOTAR-Media. 2022. Vol. 133–142 (In Russ.). doi: 10.33029/9704-6852-4-ATD-2022-1-168.
4. Augustin M., Wilsmann-Theis D., Körber A., Kerscher M., Itschert G., Dippel M., Staubach P. Diagnosis and treatment of xerosis cutis – a position paper. J Dtsch Dermatol Ges. 2019. Vol. 17(7). P. 3–33. doi: 10.1111/ddg.13906.
5. Augustin M., Kirsten N., Körber A., Wilsmann-Theis D., Itschert G., Staubach-Renz P., Maul J.T., Zander N. Prevalence, Predictors and comorbidity of dry skin in the general population. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019. Vol. 33(1). P. 147–150. Doi: 10.1111 / jdv.15157.
6. Buraczewska I., Berne B., Lindberg M., Törmä H., Lodén M. Changes in skin barrier function following long-term treatment with moisturizers, a randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2007. Vol. 156(3). P. 492–498. Doi: 10.1111/j.1365–2133.2006.07685.
7. Celleno L. Topical urea in skincare: a review. Dermatol Ther. 2018. Vol. 31(6). e12690. doi: 10.1111/dth.12690.
8. Dirschka T. Mode of action of urea. Int J Clin Pract. 2020. Vol. 74(187). e13569. Doi: 10.1111/ijcp.13569.
9. Évora A.S., Adams M.J., Johnson S.A., Zhang Z. Corneocytes: Relationship between structural and biomechanical properties. Skin Pharmacol Physiol. 2021. Vol. 34(3). P. 146–161. Doi:10.1159/000513054.
10. Friedman A.J., von Grote E.C., Meckfessel M.H. Urea: a clinically oriented overview from bench to bedside. J Drugs Dermatol. 2016. Vol. 15(5). P. 633–639.
11. Garibyan L., Chiou A.S., Elmariah S.B. Advanced aging skin and itch: addressing an unmet need. Dermatologic Therapy. 2013. Vol. 26(2). P. 92–103. Doi: 10.1111/dth.12029.
12. Hlebnikova A.N., Petrunin D.D., Molochkov A.V. Lipids of the human epidermis (fundamental information and clinical implementation). – Moscow: «MONIKI». 2015. P. 4–56 (In Russ.).
13. Keller B.P., Wille J., van Ramshorst B., van der Werken C. Pressure ulcers in intensive care patients: a review of risks and prevention. Intensive Care Med. 2002. Vol. 28(10). P. 1379–1388. Doi: 10.1007/s00134-002-1487.
14. Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. Am J Clin Dermatol. 2003. Vol. 4(11). P. 771–788. doi: 10.2165/00128071-200304110-00005.
15. Pan M., Heinecke G., Bernardo S., Tsui C., Levitt J. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. Dermatol Online J. 2013. Vol. 19(11). P. 20392.
16. Verzì A.E., Musumeci ML, Lacarrubba F., Micali G. History of urea as a dermatological agent in clinical practice. Int J Clin Pract. 2020. Vol. 74(187). e13621. Doi: 10.1111/ijcp.13621.

УДК: 616.594-053.2:612.017

ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С АЛОПЕЦИЕЙ

Г.А. СУЛТАНХОДЖАЕВА

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

ХУЛОСА

УЯЛИ АЛОПЕЦИЯ БИЛАН ОҒРИГАН БОЛАЛАРДА БАЪЗИ ЦИТОКИНЛАРНИНГ ҲОЛАТИНИ ЎРГАНИШ

Г.А. Султанходжаева

Ушбу мақолада уяли алопеция касаллиги билан хасталанган болаларда айрим цитокинларнинг ҳолатини ўрганиш ҳақида маълумотлар келтирилган. Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, уяли алопеция касаллигининг барча шаклларида ИЛ-17 ва ФНО-α лар миқдорининг ортиши ва ИЛ-10 миқдорининг камайиши, айниқса касалликнинг оғир шаклларида ушбу ўзгаришлар бирмунча кучлироқ кузатилиши аниқланди.

Калит сўзлар алопеция, цитокинлар, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО-α.

SUMMARY

A STUDY OF CERTAIN CYTOKINE LEVELS IN CHILDREN WITH ALOPECIA AREATA

G.A. Sultankhodjaeva

This article presents data from a study of certain cytokine levels in children with alopecia areata. The findings demonstrate that all forms of alopecia areata were characterized by increased levels of IL-17 and TNF-α and decreased levels of IL-10, with these changes being somewhat more pronounced in more severe forms of the disease.

Keywords: Alopecia, cytokines, IL-10, IL-17, TNF-α

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С АЛОПЕЦИЕЙ

Г.А. Султанходжаева

В данной статье представлены данные исследования состояния некоторых цитокинов у детей с гнездной алопецией. Полученные данные показывают, что при всех формах гнездной алопеции было выявлено увеличение количества ИЛ-17 и ФНО-α и снижение количества ИЛ-10, причем эти изменения наблюдались несколько сильнее при особенно тяжелых формах заболевания.

Ключевые слова: алопеция, цитокины, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО-α.

Гнездная алопеция (ГА) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся нециркулярной потерей волос, в основе которого лежит иммунологически опосредованное повреждение волосяных фолликулов [1, 2]. Современные данные свидетельствуют о ключевой роли цитокинов в формировании и поддержании воспалительного процесса при данном заболевании [6].

Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма. Установлено, что решающая роль в регуляции нейро-иммуно-эндокринных взаимодействий придается именно цитокинам. Они являются межклеточными медиаторами развития клеточно-кооперативных взаимодействий в иммунном ответе [3].

В норме волосяной фолликул обладает иммунной привилегией, обеспечивающей защиту от аутоиммунной агрессии. При гнездной алопеции происходит утрата данной привилегии, что сопровождается инфильтрацией перифолликулярной зоны активированными $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитами, NK-клетками и макрофагами. Активация этих клеток приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов, инициирующих повреждение волосяного фолликула и нарушение цикла роста волос [6, 9].

Ведущая роль в патогенезе ГА отводится цитокинам Th1-иммунного ответа. Интерферон-γ (IFN-γ) рассматривается как ключевой медиатор заболевания, способствующий экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC) I и II классов на клетках волосяного фол-

ликула, что усиливает его распознавание иммунной системой. Повышенная экспрессия IFN-γ коррелирует с активностью заболевания и выраженностью клинических проявлений [5, 7, 8].

Существенное значение также имеет фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), который оказывает ингибирующее влияние на пролиферацию кератиноцитов волосяного фолликула и способствует поддержанию хронического воспаления. Увеличение концентрации ФНО-α, по данным ряда исследований, ассоциировано с тяжёлыми формами гнездной алопеции, включая субтотальную, тотальную и универсальную.

В последние годы активно изучается роль Th17-ассоциированных цитокинов в патогенезе гнездной алопеции. Интерлейкин-17 (ИЛ-17) способствует усилению воспалительного ответа за счёт активации нейтрофилов и индукции продукции других провоспалительных медиаторов. Повышенные уровни ИЛ-17 выявляются преимущественно у пациентов с длительным и рецидивирующим течением заболевания, что указывает на его участие в хронизации патологического процесса [11, 12]

Наряду с усилением провоспалительных механизмов при гнездной алопеции отмечается снижение активности противовоспалительных цитокинов. Интерлейкин-10 (ИЛ-10) играет важную роль в регуляции иммунного ответа, подавляя активность Th1- и Th17-клеток и ограничивая продукцию IFN-γ и ФНО-α. Снижение уровня ИЛ-10 рассматривается как один из факторов, способствующих прогрессированию заболевания и развитию распространённых патологии [4, 9].

В этой связи исследование состояния цитокинов детей с алопепеей на сегодняшний день является актуальной проблемой дерматологии.

Цель исследования. Изучить состояние некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у детей с гнездной алопецией.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 110 детей с очаговой алопецией в возрасте от 4 до 14 лет. Среди них лица мужского пола составили 58 человек (52,8 %), женского пола – 52 человек (47,2%). Контрольную группу составили данные 18 здоровых лиц.

Цитокинов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) [Арипова Т.У. и др., 2005]. Для определения цитокинов использовали тест-системы, разработанные в ГосНИИ ОЧБ (СПб).

Полученные при исследовании данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета MicrosoftOfficeExcel-2010.

Результаты исследования. По клинической форме среди 110 больных очаговая форма отмечена у 61 (82,6 %), субтотальная – у 27 (17,3 %), тотальная – у 13 (11,8 %) и универсальная – у 9 (8,2 %) больных соответственные.

Результаты исследования показали (табл. 1), при сравнительном анализе цитокинового профиля установлено, что у детей с гнездной алопецией по сравнению с контрольной группой отмечается выраженный дисбаланс между про- и противовоспалительными медиаторами. Так, уровень противовоспалительного ИЛ-10 был достоверно снижен (3,13 ± 0,023 нг/мл против 6,01 ± 0,06 нг/мл; $p < 0,001$), что свидетельствует о недостаточности иммунорегуляторных механизмов. Одновременно выявлено значительное повышение концентраций провоспалительных цитокинов. Уровень ИЛ-17 у больных детей превышал контрольные значения более чем в 2 раза (6,72 ± 0,245 нг/мл против 3,02 ± 0,08 нг/мл; $p < ,001$), а содержание ФНО -α было увеличено до 16,5 ± 0,132 нг/мл по сравнению с 9,8 ± 0,11 нг/мл в контрольной группе ($p < 0,001$).

Таблица 1

Показатели изучаемых цитокинов у детей с гнездной алопецией (M ± m)

Показатели цитокинов нг/мл	Контрольная группа *n* = 18	У детей с алопецией *n* = 110
ИЛ-10	6,01±0,06	3,13±0,023*
ИЛ-17	3,02±0,08	6,72±0,245*
α-ФНО	9,8±0,11	16,5±0,132*

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

В дальнейших исследованиях нами были изучены показатели цитокинов у детей с гнездной алопецией в зависимости от клинической формы заболевания (табл. 2).

Анализ цитокиновых показателей в зависимости от клинической формы заболевания выявил четкую зависимость выраженности иммунных нарушений от степени распространенности

алопеции. Наиболее низкие уровни ИЛ-10 и максимальные значения ИЛ-17 и ФНО -α регистрировались у детей с тотальной и универсальной формами заболевания. Так, при универсальной алопеции уровень ИЛ-10 снижался до 2,73 ± 0,03 нг/мл, тогда как концентрации ИЛ-17 и ФНО -α возрастали до 11,8 ± 0,29 нг/мл и 19,6 ± 0,22 нг/мл соответственно (p < 0,001).

Таблица 2

Показатели изучаемых цитокинов у детей с алопецией в зависимости от клинической формы заболевания (M±m)

Показатели цитокинов нг/мл	Контрольная группа *n* = 18	Очаговая алопеция *n* = 61	Субтотальная алопеция *n* = 27	Тотальная алопеция *n* = 13	Универсальная алопеция *n* = 9
ИЛ-10	6,01 ± 0,06	3,2 ± 0,01**	3,05 ± 0,03**	2,82±0,03**	2,73±0,03**
ИЛ-17	3,02 ± 0,08	5,01 ± 0,07**	6,78 ± 0,17**	11,02±0,29**	11,8±0,29**
α-ФНО	9,8 ± 0,11	15,6 ± 0,07**	16,4 ± 0,17**	18,2±0,26**	19,6±0,22**

Примечание: p – достоверность данных по отношению к контролю. * p <0,001.

Полученные данные свидетельствуют о ведущей роли провоспалительных цитокинов Th1- и Th17-типа в патогенезе гнездной алопеции у детей и указывают на прогрессирующее угнетение противовоспалительных механизмов по мере утяжеления клинической формы заболевания.

ВЫВОДЫ

1. У детей с гнездной алопецией выявляется выраженный дисбаланс цитокинового профиля, характеризующийся достоверным повышением уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-17 и ФНО-α на фоне снижения противовоспалительного ИЛ-10 по сравнению со здоровыми детьми (p < 0,001).

2. Нарушения цитокиновой регуляции свидетельствуют об активации Th1- и Th17-опосредованных иммунных механизмов, играющих ключевую роль в формировании и поддержании воспалительного процесса при гнездной алопеции у детей.

3. Выраженность изменений цитокинового статуса зависит от клинической формы заболевания: по мере утяжеления и распространённости процесса (субтотальная, тотальная и универсальная формы) отмечается прогрессирующее снижение уровня ИЛ-10 и нарастание концентраций ИЛ-17 и ФНО-α.

4. Наиболее значимые иммунологические нарушения регистрируются при тотальной и универсальной формах гнездной алопеции, что указывает на их неблагоприятное течение и высокий риск хронизации заболевания.

5. Исследование цитокинового профиля у детей с гнездной алопецией может быть использовано как дополнительный иммунологический критерий оценки тяжести заболевания и обоснования патогенетически направленной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В. Алопеция. – М.: «Медицина»; 2001. С. 150–164.
2. Антонова С.Б., Уфимцева М.А, Бочкарев Ю.М и др. Выпадение волос (алопеция) у детей: этиология, эпидемиология, особенности клинического течения, дифференциальная диагностика // Педиатрия. 2020. Том 99. № 6. С. 149–154.
3. Галактионов В.Г. Иммунология. – М.: «Академия». 2004.
4. Диденко И. В. Иммуноопосредованные аспекты патогенеза гнездной алопеции и методы их реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов н/Д. 2006.
5. Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Терушкин Р.А. Гнездная алопеция как клиническое проявление аутоиммунного воспаления на фоне дефицита витамина D // ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9. № 2. С. 99–102.
6. Новосартян М.Г. Иммунологические аспекты гнездной алопеции: от патогенеза к терапевтическим стратегиям // International Journal of Medicine and Psychology. 2024. Том 7. № 6. С. 27–37.
7. Paus R., Bulfone-Paus S., Bertolini M. Hair follicle immune privilege revisited: the key to alopecia ar-eata management. Journal of Investigative Dermatology Symposium

Proceedings. – Elsevier 2018. Vol. 19(1). P. S12–S17.
8. Schwartz D.M. et al. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases // Nature Reviews Rheumatology. 2016. Vol. 12(1). P. 25–36.
9. Guo H. et al. The role of lymphocytes in the development and treatment of alopecia areata // Expert review of clinical immunology. 2015. Vol. 11(12). P. 1335–1351.
10. Howell M.D., Kuo F.I., Smith P.A. Targeting the Janus kinase family in autoimmune skin diseases // Frontiers in immunology. 2019. Vol. 10. P. 2342.
11. Miossec P., Kolls J.K. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation. Nat Rev Drug Discov. 2012. Vol. 11. P. 763–776. doi: 10.1038/nrd3794
12. Mills K.H.G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. Nat Rev Immunol. 2023. Vol. 23(1). P. 38–54. doi: 10.1038/ s41577-022-00746-9

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 616.5:575:616.5-006.38.03-07-08-036

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ РЕКЛИНГХАУЗЕНА

А.Б. РАХМАТОВ, В.В. СОТНИКОВА

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

ХУЛОСА

РЕКЛИНГХАУЗЕН КАСАЛЛИГИНИ ДИАГНОСТИКАСИНИНГ ВА ДАВОЛАШ ЗАМОНАВИЙ АСПЕКТЛАРИ

А.Б. Рахматов, В.В. Сотникова

Нейрофиброматознинг I тип этиопатогенези, клиник куринишлари бўйича адабиёт маълумотлари келтирилган, мазкур генодерматознинг диагностик мезонлари ва терапевтик таъсир кўрсатиш имкониятлари кўрсатиб ўтилган.

Калит сўзлар: генодерматозлар, нейрофиброматоз, диагностика, даволаш, прогноз.

SUMMARY

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RECKLINGHAUSENS DISEASE

A.B. Rakhmatov, V.V. Sotnikova

Literatura data are presented on etiopathogenesis, clinical manifestations of type I neurofibromatosis and diagnostic criteria, and possibilities of therapeutic interventions are noted for this genodermatosis.

Keywords: genodermatosis, neurofibromatosis, diagnosis, treatment, prognosis.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ РЕКЛИНГХАУЗЕНА

А.Б. Рахматов, В.В. Сотникова

Приведены литературные данные по этиопатогенезу, клиническим проявлениям нейрофиброматоза I типа, отмечены диагностические критерии и возможности терапевтического воздействия при даннои генодерматозе.

Ключевые слова: генодерматозы, нейрофиброматоз, диагностика, лечение, прогноз.

Нейрофиброматоз – группа системных наследственных заболеваний, характеризующихся пороками развития экто-мезодермальных структур, преимущественно кожи, нервной и костной систем, с повышенным риском развития злокачественных опухолей [14, 32, 36]. Согласно классификации V. Riccardi (66) выделяют семь типов заболевания. Наиболее часто (85 % всех случаев) встречается I тип. В настоящее время доказана генетическая самостоятельность I и II типов. Болезнь Реклинхгаузена относится к группе системных наследственных нейрокутанных факоматозов и характеризуется развитием опухолей эктодермального происхождения. Заболевание было описано в конце XIX века учеником Рудольфа Вирхова Фридрихом фон Реклингхаузеном.

Нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузена) имеет локус гена – 17q11.2. Первичный продукт – белок нейрофибромин, обладает тормозящим влиянием на рост опухолей, подавляя эффект ras-протоонкогенов. Отсутствие нейрофибромина в результате мутации гена может способствовать началу опухолевого процесса [63, 69]. Имеет место поражение эмбрионального невралного гребня с нарушением миграции, роста и дифференцировки, происходящих из него клеток, в частности, шванновских и меланицитов [23, 67]. Наследуется аутосомно-доминантно, с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. Почти половина случаев – следствие новых мутаций, имеющих в основном отцовское происхождение. Заболевание встречается среди представителей всех рас с частотой

1:3000 новорожденных или 20–40 на 100 000 населения [2, 6, 9, 11].

Нейрофиброматоз был описан по одним данным (National Neurofibromatosis Fundation,1983) Akenside в 1768 году, по другим [14] W.G.Tilesius von Tilenau в 1793 году. Научная работа по изучению нейрофиброматоза была начата в 1882 году F.D.Recklinghausen. Им была написана книга «О множественных фибромах кожи и их связи с множественными невромами», содержащая описание клинической и патогистологической картины заболевания, которое впоследствии было названо его именем.

Согласно классификации V.M.Riccardi (66), выделяют следующие типы заболевания:

– нейрофиброматоз I типа (собственно болезнь Реклингхаузена);

– нейрофиброматоз II типа (центральный нейрофиброматоз);

– нейрофиброматоз III типа (смешанный);

– нейрофиброматоз IV типа (атипичный);

– нейрофиброматоз V типа (сегментарный);

– нейрофиброматоз VI типа (семейные пигментные пятна);

– нейрофиброматоз VII типа (позднее начало, нейрофиброматоз-феохромоцитома).

Согласно Меморандуму ВОЗ, различают периферический нейрофиброматоз (нейрофиброматоз I типа), центральный (двухсторонний акустический нейрофиброматоз), а также сходные с нейрофиброматозом синдромы: сегментарный нейрофиброматоз; семейные пятна «кофе с молоком»; синдром Нунана; гастроинтестинальный нейрофибромаз; шванноматоз; синдром Уотсона.

Согласно данным В.Н Мордовцева и соавт. (14), сегментарный нейрофиброматоз предстиавляет собой не самостоятельное заболевание, а является проявлением нейрофиброматоза I типа. В каталоге наследственных болезней V.A. McKusick (60) выделяют нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузена), нейрофиброматоз II типа (центральный нейрофиброматоз, двухсторонняя невринома слухового нерва), семейный кишечный нейрофиброматоз, нейрофиброматоз типа Риккарди (атипичный, смешанный центральный и периферический), нейрофиброматоз-феохромоцитома (дуоденальный карциноидный синдром), синдром Нунана. Следует указать, что мелкие пигментные пятна типа веснушек и нейрофибромы могут наблюдаться при синдроме Name – синдроме, характеризующегося такими симптомами, как множественные пигментные невусы и миксома предсердия. Как вариант нейрофиброматоза I типа выделяют синдром Leschke, характеризующийся наличием ассоциации пигментных пятен «кофе с молоком» с инфантилизмом, метаболическими нарушениями, эндокринной патологией, изменениями вегетативной нервной системы. T.Chang et al. [30] предположили наличие подтипа нейрофиброматоза I типа, который может сочетаться с пьбалдизмом. Следует указать, что к настоящему времени доказана генетическая самостоятельность только I и II типами заболевания, причем в 85 % случаев регистрируется I тип заболевания [78].

Проведенные молекулярно-генетические исследования позволили установить локализацию гена нейрофиброматоза I типа на длинном плече 17-й хромосомы в области 17q11.2 [68], кроме того, получены успешные результаты по его клонированию [63], а также расшифрован первичный продукт гена [33].

На основании клинических проявлений нейрофиброматоз I типа подразделяется на 4 клинических вариантов: 1 – с преобладанием нейрофибром и малым количеством пигментных пятен, как крупных, так и по типу веснушек; 2 – с преобладанием крупных пигментных пяетн и малым количеством дерматофибром; 3 – с мелки–и пигментными пятнами типа веснушек в сочетании с крупными пятнами без или с единичными нейрофибромами; 4 – смешанный вариант [14, 61].

Пигментные пятна цвета «кофе с молоком» (франц. «café-at-lait») – первый и постоянный признак болезни Реклингхаузена, встречающийся в 95 % случаев [55]. Пигментные пятна могут выявляться при рождении, но чаще появляются к 3-летнему возрасту на закрытых участках кожи. Они представляют собой монохромные пятна от светло-бежевого до темно-коричневого цвета, однородные по структуре, округлых или овальных очертаний, с ровными краями и четкими границами. Размеры могут варьировать от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, однако диагностически значимыми являются пятна диаметром более 5 мм у детей до пубертата и более 15 мм после полового созревания. Авторами была отмечена возрастная зависимость в появлении кожных признаков заболевания. Так, крупные пигментные пятна цвета «кофе с молоком» существуют, как правило, с рождения, мелкие пятна появляются в возрастном периоде от 5 до 10 лет, кожные и подкожные нейрофибромы развиваются при наступлении пубертатного периода, плексиформные – в детском возрасте [70]. Обращают внимание на диагностическую ценность пятен двух видов: голубовато-красноватых и псевдоатрофических. Первые могут возникать до или в период полового созревания, имеют диаметр в среднем около 3 см, чаще располагаются на туловище, могут слегка возвышаться на коже, исчезают при диаскопии. Псевдоатрофические пятна немногочисленны, диаметром до 10 см, располагаются на бедрах, пояснице, животе. Выраженность клинических проявлений у разных больных неодинакова и колеблется в широких пределах: от немногочисленных пигментных пятен и единичных мелких кожных и подкожных нейрофибром до огромного, исчисляемого несколькими тысячами количество нейрофибром

или крупных плексиформных нейрофибром [61, 64].

Веснушки (симптом Кроува) – это пигментированные пятна размером 1–3 мм, светло-коричневого цвета, локализующиеся в подмышечной и/или паховой области, под молочными железами, как правило, появляющиеся на втором году жизни, реже в первые месяцы после рождения. Инсоляция не является провоцирующим фактором их возникновения, в отличие от обычных веснушек. Для их возникновения имеет значение трение и мацерация. Частота выявления веснушек при болезни Реклингхаузена варьирует от 21 до 93,7 % [14].

Процессы, лежащие в основе развития клинических проявлений нейрофиброматоза I типа пока неизвестны. В настоящее время обнаружено свыше 240 мутаций различного типа в гене нейрофиброматоза I типа: нонсенс, миссенс, делеции, вставки и другие. Существует предположение [73], что имеет месте отсутствие или снижение выработки первичного продукта гена нейрофиброматоза I типа – нейрофибромина, который представляет собой полипептид, состоящий из 2818 аминокислотных остатков. Нейрофибромин является антионкогеном и блокирует пролиферативную активность клеток-мишеней. Предполагают, что антионкогенное действие нейрофибромина осуществляется путем фосфорилирования протоонкогена ras, который участвует в регуляции, делении и дифференцировки клеток [51]. В случае развития мутации в гене нейрофиброматоза I типа нейрофибромин теряет способность к фосфорилированию протоонкогена ras [59], что приводит к отсутствию супрессивного действия на рост опухолей и к началу диспластической или неопластической пролиферации клеток тканей, происходящих из нервного валика. Кроме того, высказывались предположения о том, что различия в проявлениях болезни Реклингхаузена обусловлены дополнительной делецией в неизвестном в настоящее время гене, что приводит к развитию опухолей. Существует также предположение о том, что клинический полиморфизм обусловлен влиянием соседних генов на хромосоме, либо генов внутри гена нейрофиброматоза I типа.

Развитие кожных нейрофибром при наступлении пубертатного периода, частая периареолярная локализация и увеличение их количества и размеров во время беременности указывают на возможное влияние гормонов, в частности, половых, на процесс роста нейрофибром [20, 35, 57]. Предполагается, что нейропептиды (вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин и др.) являются модуляторами и/или трофическими факторами роста нейрофибром, а также обуславливают развитие зуда. Указывается также на возможную патогенетическую роль фактора роста нервов и фактора роста фибробластов.

Нейрофибромы пальпируются как подкожные образования, расположенные линейно по ходу периферических нервов, мягкоэластической консистенции, при пальпации сдвигаются в поперечном направлении вместе с нервным стволом, характерным симптомом является проваливание пальца при легком надавливании (феномен «кнопка звонка»). Могут локализоваться на любом участке тела, однако несколько чаще встречаются на голове и шее, в этом случае их необходимо дифференцировать с увеличенными лимфатическими узлами [4, 5, 12] и стоматологической патологией [10].

Глубокие плексиформные нейрофибромы обычно присутствуют с рождения и остаются незамеченными при клиническом обследовании до тех пор, пока не появляется неврологическая симптоматика (парестезии, парезы, потеря чувствительности, боль) или же они обнаруживаются при проведении МРТ-исследований. По данным некоторых авторов, распространенность плексиформных нейрофибром у детей составляет 10 %, причем у 8–13 % больных болезнью Реклингхаузена они могут озлокачествляться, перерождаясь в нейрофибросаркому о чем будет свидетельствовать непроходящая боль, быстрое увеличение размеров, появление уплотнений, неврологическая симптоматика [40, 43].

В связи с тем, что одним из осложнений болезни Реклингхаузена является фиброзирующий альвеолит, который, наблюдается у 10–25 % больных, было высказано предположение об аутоиммунной природе заболевания. Так, V.M. Riccardi et al. [65] наблюдал развитие системной красной волчанки вскоре после появления у больной нейрофиброматозом, множественных нейрофибром. Ю.В.Карачева и соавт.[8] наблюдали больную нейрофиброматозом I типа в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом. Авторами было высказано мнение, что либо нейрофиброматоз I типа имеет черты аутоагрессии, либо существует связь аутоиммунного синдрома с возможной малигнизацией нейрофибром, т.е. паранеопластическую реакцию.

В связи с тем, что в нейрофибромах обнаруживается большое количество тучных клеток [39], их дегрануляция в лимфоцитах, изменения в микроциркуляторном русле с развитием фокального эндотелиального некроза, а также изменения базальной пластинки, было высказано несколько предположений о роли тучных клеток в патогенезе нейрофиброматоза I типа:

– высвобождающиеся при дегрануляции вещества участвуют в регуляции синтеза коллагена фибробластами и шванно-подобными клетками, т.е. тучные клетки способствуют росту опухолей, либо непосредственную митогенную стимуляцию на опухолевые клетки, либо опосредованную путем стимуляции ангиогенеза;

– тканевые базофилы действуют как эффекторные противоопухолевые клетки, что приводит к лизису клеток опухоли или компонентов экстрацеллюлярной матрицы, а также выделяющийся при дегрануляции тучных клеток гепарин связывает проколлагеназу, что указывает на роль тучных клеток в лизисе коллагена, а также в процессе дегрануляции высвобождаются вещества, способствующие ферментному разрушению экстрацеллюлярной матрицы, что важно, учитывая, что коллаген составляет 70 % сухого веса нейрофибромы.

P.L.Gerosa et al., [37, 38] отметили наличие при нейрофиброматоза I типа хронического воспаления, приводящего к развитию фиброза и ассоциированного с ростом нейрофибром. Наблюдаются иммунные реакции, но патогенетические стимулы превосходят защитные силы организма. M.D. Jonhson et al.,[51] обратили внимание на наличие в нейрофибромах инфильтрата, состоящего из Т- и В-лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток. На основе различий в клеточном составе инфильтрата в нейрофиброме и шванноме ими было высказано предположение о том, что они обусловлены разницей в иммунном ответе на неодинаковый опухолевый антиген;

– пролиферация тучных клеток в норме происходит одновременно с пролиферацией клеток, дифференцирующихся по линии шванновских. Возможно, что фактор роста стволовой клетки (фактор роста тучной клетки) и c-kit рецептор ассоциированы с повышением количества тучных клеток в ткани нейрофибром [49].

В настоящее время вопрос о том, какие процессы лежат в основе различий в клинических проявлениях болезни Реклинхгаузена, пока не решены. Известно, что ген, мутация в котором приводит к развитию нейрофиброматоза I типа, локализован на хромосоме 17q. Этот ген является супрессором опухолевого роста, а его первичный продукт нейрофибромин – регулятором клеточного роста и дифференцировки. Снижение концентрации или отсутствие выработки нейрофибромина приводит к диспластической или неопластической пролиферации клеток тканей, происходящих из нервного валика. Известно более 240 типов мутаций гена нейрофиброматоза I типа, с чем связывали полиморфизм клинических проявлений при данном заболевании. Кроме того, сделано предположение о том, что различия в проявлениях болезни Реклингхаузена обусловлены дополнительной делецией в неизвестном в настоящее время гене, что приводит к развитию опухолей [46]. Существует также предположение, что клинический полиморфизм при данном генодерматозе обусловлен влиянием соседних генов на хромосоме, либо генов внутри гена нейрофиброматоза I типа. Вследствие наличия выраженного полиморфизма клинических проявлений заболевания и тяжести его течения, было высказано предположение [29] о том, что на основании идентификации типа и места мутации должна быть разработана классификация форм нейрофиброматоза I типа. Предполагается, что в основе клинического полиморфизма заболевания, в частности, развития и роста нейрофибром, лежат мутации в генах, входящих в состав нейрофиброматоза I типа или соседних с ним [45].

В настоящее время существует предположение, что клетки, подвергшиеся диспластической или неопластической мутации, в ряде случаев, могут приобретать антигенные свойства, что индуцирует начало иммунного ответа [53]. Развитие иммунного ответа может также наблюдаться при увеличении числа клеток, в которых произошла мутация или же в результате отсутствия или недостаточного количества субстанций, маскирующих антигены или нейтрализующие иммунные реакции [76].

Предположение о наличии аутоиммунных реакций при нейрофиброматозе высказывалось еще в 2016 году Т.М.Радаевой и соавт. [17]. В 1991 году Gutman D.H. et al. [42] отметили возможную роль неадекватной или нелостаточной активности иммунной системы в прогрессировании нейрофиброматоза I типа. В 1991 году P.L.Gerosa et al. [37] провели исследование по определению в сыворотке крови больных нейрофиброматозом I типа (при отсутствии прогрессирования заболевания) уровня иммуноглобулинов, С3 и С4 компонента комплемента, С-реактивного белка, антител к нативной ДНК и некоторых других параметров. Однако малый объем выборки (8 больных) не позволил считать полученные результаты статистически достоверными, на что указывали и сами авторы. Целью их работы являлось привлечение внимания врачей к возможной роли иммунной системы в прогрессировании болезни Реклингхаузена.

В доступной литературе нет данных об изучении цитокиновой системы, в частности, экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов, кторые имеют непосредственное отношение к воспалению и возможностям малигнизации очагов поражений при болезни Реклинхгаузена. Вместе с тем, известно, что концентрация цитокина ФНО-альфа повышается при наличии самопроизвольно разрешающейся меланомы. В настоящее время проводятся испытания с применением ФНО-альфа для лечения злокачественных опухолей, особенно их ингибиторов. В экспериментальных исследованиях in vitro было показано [63], что ФНО-альфа ингибирует клеточную пролиферацию, тормозя таким образом рост опухолей. Поэтому целесообразно изучение уровня ФНО-альфа у больных нейрофиброматозом I типа.

Основными кожными симптомами болезни Реклингхаузена являются пигментные пятна и

нейрофибромы [16]. Самый ранний симптом – врожденные или появляющиеся вскоре после рождения крупные пигментные пятна желтовато-коричневого цвета («кофе с молоком») [55, 58]. Поверхность их гладкая, очертания чаще овальные. С возрастом количество и размеры пятен увеличиваются. Мелкие пигментные пятна, напоминающие веснушки, располагаются преимущественно в подмышечных впадинах и паховых складках [25, 41]. Нейрофибромы (кожные и/или подкожные), как правило, множественные, обычно появляются на втором десятилетии жизни. Они имеют цвет нормальной кожи, розовато-синеватый или коричневый. Над глубоко расположенными опухолями характерно наличие грыжевидного выпячивания, при пальпации которого палец проваливается как в пустоту.

Плексиформные нейрофибромы, представляющие собой диффузные опухолевидные разрастания по ходу нервных стволов, как правило, врожденные. Они могут располагаться как поверхностно вдоль черепо-мозговых нервов, нервов шеи и конечностей, так и глубоко в средостении, забрюшинном пространстве. Поверхностные плексиформные нейрофибромы могут иметь вид мешковидно-свисающих, массивных дольчатых опухолей, нередко гипрпигментированных. В глубине их пальпируются утолщенные извилистые нервные стволы. На наличие глубокой плексиформной нейрофибромы могут указывать большие, покрытые волосами пигментные пятна, особенно пересекающие срединную линию тела. Плексиформные нейрофибромы наиболее часто подвергаются малигнизации с развитием нейрофибросаркомы [41, 77].

Субъективно в области нейрофибром могут быть боли, парестезии, зуд. Возможны парезы, мышечные подергивания [1, 5, 11, 22] вплоть до развития эпилепсии [24]. Характерны пигментные гамартомы радужной оболочки (узелки Лиша); глиома зрительного нерва, врожденная глаукома, невусы сосудистой оболочки [54,62]. Характерны низкий рост больных и макроцефалия. Возможна дисплазия костей черепа и позвоночника. При сочетании дисплазии позвонков и параспинально расположенных нейрофибром происходит разрушение прилежащих участков позвоночного столба. Проблема нейрофиброматоза I типа тесно связана с риском развития опухолей внутренних органов [13, 26], в частности, с раком тонкой кишки, осложненным тонкокишечным кровотечением.

Нейрофибромы представляют собой некапсулированные опухоли, в которых определяется пролиферация веретенообразных клеток с ядрами волнистых очертаний, фибробластических элементов, большое количество незрелых коллагеновых волокон, тонкостенные сосуды, остатки нервных пучков, тканевые базофилы [18]. В стадии активного роста нейрофибром происходит накопление кислых мукополисахаридов. По данным В.Н. Мордовцева и соавт. [14], электронно-микроскопическая картина характеризуется основной массой клеток нейрофибром на ранних стадиях в виде шванновских клеток, а на поздних – доминируют фибробласты и периневральные клетки. В пигментных пятнах определяются гигантские гранулы пигмента (макромеланосомы) и DOFA-положительные меланоциты. В пятнах «кофе с молоком» увеличено содержание меланина как в меланоцитах, так и кератиноцитах. В плексиформной нейрофиброме выявляются гипертрофированные нервные стволики или отдельные нервные волокна, заключенные в муцинозный матрикс, в котором имеются участки пролиферации фибробластов и шканновских клеток, напоминающие обычную нейрофиброму. Приблизительно в 3 % случаев нейрофиброма может озлокачествляться.

Для постановки диагноза необходимо наличие двух или более из следующих признаков (ВОЗ,1992):

1. Шесть или более пятен цвета «кофе с молоком» более 5 мм в диаметре в предпубертатном и более 15 мм в постпубертатном возрасте;

2. Две или более нейрофибром любого типа или одна плексиформная нейрофиброма;

3. Мелкие пигментные пятна, напоминающие веснушки в подмышечных и паховых складках;

4. Глиома зрительного нерва;

5. Два или более узелка Лиша;

6. Дисплазия крыла клиновидной кости черепа или истончение кортикального слоя трубчатых костей с наличием или без псевдоартроза;

7. Наличие по этим же критериям нейрофиброматоза I типа у родственников первой степени родства.

На основании соотношения основных кожных проявлений выделяют 4 клинических вариантов нейрофиброматоза I типа: с наличием преимущественно нейрофибром; с наличием преимущественно крупных пигментных пятен; генерализованный мелко-пятнистый; смешанный.

Пятна «кофе с молоком» встречаются не только при болезни Реклингхаузена, но и при других наследственных синдромах и заболеваниях [6]. Дифференциальная диагностика проводится с нейрофиброматозом II типа, семейными пятнами «café-at-lait», синдромом LEOPARD, синдромом McCune-Albright, синдромом Noonan и другими мультисистемными заболеваниями. В частности, при нейрофиброматозе II типа пигментные пятна цвета «кофе с молоком» встречаются у 80 % больных, однако диагностическая ценность их менее значима, чем при болезни Реклингхаузена. Также более характерным является развитие шванном, чем нейрофибром. Из опухолей ЦНС преобладают менингиомы, глиомы, шванномы. Характерна ювенильная задняя субкапсулярная катаракта.

Семейный характер пятен «café-at-lait» должен быть заподозрен при выявлении у родственников разных поколений при отсутствии других проявлений нейрофиброматоза I типа. Тип наследования аутосомно-доминантный, однако до сих пор не описаны генетические мутации, приводящие к появлению пигментации.

Пигментные пятна у больных с синдромом LEOPARD, как правило, имеют более темную полихромную окраску, полигональные очертания. Кроме кожных проявлений, у пациентов обнаруживаются изменения ЭКГ, глазной гипертелоризм, стеноз легочной артерии, аномалии развития половых органов, задержка роста и развития.

Для синдрома McCune-Albright характерно наличие пятен «кофе с молоком» больших размеров, чем при болезни Реклингхаузена, с неровными краями, нечеткими границами, полигональных очертаний, часто расположенных с одной стороны, сегментарно. Также у больных выявляется фиброзная дисплазия и гиперфункция эндокринных желез [74].

Пациенты с синдромом Noonan фенотипически похожи на пациентов с нейрофиброматозом I типа. Больные, как правило, низкого роста с короткой шеей и треугольным лицом, для них характерно наличие пятен «кофе с молоком», веснушчатость в подмышечных и паховых областях, микроцефалия, птоз, стеноз легочной артерии, снижение интеллекта. Однако при синдроме Noonan не обнаруживаются кожные нейрофибромы, опухоли центральной нервной системы, узелки Лиша [12].

Следует отметить, что характерные клинические признаки болезни Реклингхаузена появляются у больных в разные периоды жизни и по отдельности не являются патогномоничными, поэтому постановка окончательного диагноза может быть отсрочена на многие годы. A.Hernandez-Martina и A.Duat-Rodriguezb в 2016 году сообщили о том, что в дополнение к классическим проявлениям болезни Реклингхаузена (пятна «кофе с молоком», веснушки и нейрофибромы) у больных часто выявляются другие кожные симптомы, которые могут иметь прогностическую ценность у пациентов с неустановленным диагнозом. К ним относятся анемический невус, ювенильная ксантогранулема, диффузная гиперпигментация, гипопигментированные пятна [47,48].

Наиболее часто выявляется анемический невус. Впервые связь между болезнью Реклингхаузена и анемическим невусом предположил Naegeli в 1915 году. Анемический невус представляет собой бледное неправильных очертаний пятно размерами от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Невус может быть одиночным или множественным и располагаться на любом участке, чаще встречается в окологрудинной области. Клинически он не всегда обнаруживается и проявляется после незначительного трения кожных покровов, при этом оставаясь неизменным бледным пятном на фоне общей гиперемии здоровой кожи [31]. Было отмечена высокая распространенность анемических невусов у детей, однако зачастую они обнаруживаются в более позднем возрасте при осмотре дерматологом, так как остаются незаметными для родителей. Впоследствии у 50 % детей с анемическими невусами был подтвержден диагноз болезни Реклингхаузена.

Ювенильная ксантогранулема является наиболее распространенной формой гистиоцитоза. Она представляет собой папулу округлой или овальной формы, плотноватой консистенции, размерами от 1 до 2 см, желтоватого или красно-желтого цвета, безболезненная при пальпации. Характерна спонтанная инволюция в пубертатном периоде. Ювенильные ксантогранулемы могут быть единичными и множественными. Локализуются чаще всего на лице, волосистой части головы, туловище, реже на слизистых оболочках. По данным M.Fenot [44], распространенность ювенильной ксантогранулемы у больных болезнью Реклингхаузена варьирует от 0,7 % у взрослых до 37,5 % у детей, особенно у детей в возрасте до 9 лет.

Лечение нейрофиброматоза I типа включает несколько направлений и зависит от степени тяжести заболевания [52, 71]. Некоторые нейрофибромы настолько сильно разрастаются и снижают качество жизни пациента, что в плане оказания медицинской помощи пациенту необходимо применять хирургические методы лечения. Также с целью купирования болевого синдрома назначается симптоматическая терапия [3]. До настоящего времени существует серьезная проблема лечения нейрофиброматоза I типа. Весь арсенал лекарственных средств имеет симптоматическую направленность и не решает данную проблему. Хотя появились сообщения о применении таргетной терапии (биологический препарат) в виде препарата «Селуметиниб» у больных нейрофиброматозом I типа [1, 15, 19, 41, 50] и вплоть до методов пластической хирургии [56]. П.В. Очирова [15] представила клинический случай хирургического лечения (удаление нейрофибром) и таргетной терапии препаратом «Селуметиниб» пациентки с плексиформными нейрофибромами при нейрофиброматозе I типа. Было отмечено, что пациентка в течение нескольких лет получает таргетную терапию препаратом «Селуметиниб» в суточной дозе 75 мг. Отмечалась положительная динамика на фоне приема «Селуметиниб» в виде отсутствия дальнейшего роста плексиформных нейрофибром и появления новых элементов.

Генная терапия нейрофиброматоза I типа находится на стадии клинических испытаний. Суть заключается в том, что происходит введение укороченного гена NFI – конкретно той части, которая кодирует домен GDR, так как целая мо-

лекула гена слишком большая по размерам для аденоассоциированного вируса (AAV), с помощью которого происходит внедрение гена в клетки пациента [28, 72]. Для эффективного лечения нейрофиброматоза I типа необходимо понимать патогенез заболевания для того, чтобы воздействовать на определенные звенья процесса и снижать чрезмерно активное деление клеток [75].

В настоящее время имеется один зарегистрированный препарат, который используется для лечения симптоматических и неоперабельных плексиформных нейрофибром у детей с 3-летнего возраста – селуметиниб, который является ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы I и II типа (МЕК1/2) [21]. Эта протеинкиназа участвует в каскаде Ras-Raf-MEK-ERK, который обеспечивает передачу сигнала от рецептора на поверхности клетки к ДНК в ядре клетки и запускает в последующем клеточное деление, дифференцировку клеток. Этот путь включает ряд белков, которые участвуют в фосфорилировании соседнего белка и его «включения» и «выключения». Были проведены клинические исследования, что воздействие на фермент МЕК, который находится ниже RAS в каскаде реакций, уменьшает количество плексиформных нейрофибром. Дозировка препарата по ряду исследований в Японии и в США составляет 25мг/кг, в такой дозе препарат не токсичен, из нежелательных реакций чаще всего возникают дерматологические и желудочно-кишечные расстройства. Но в таргетной терапии имеется ряд не решенных проблем. Заболевание имеет наследственную природу, а значит формирование новых нейрофибром будет продолжаться, что говорит о длительном приеме лекарственных препаратов. В исследованиях Zhu B. et al. [78] в Китае были проведены эксперименты насчет эффективности селуметиниба. В них на культуре клеток Шванна нейрофибромы человека, было показано, что селуметиниб вызывает накопление белка YAP, который обеспечивает резистентность клеток опухоли на данный препарат. Встает задача о применении комбинированной терапии, но она на стадии разработки [72]. Также не доказана клиническая эффективность селуметиниба в профилактике злокачественного перерождения плексиформных и атипичных нейрофибром, в отношении костных проявлений нейрофиброматоза. Отмечается, что после терапии более 2 лет, после прекращения получения препарата рост нейрофибром возобновляется.

Методов специфической профилактики данного заболевания не существует. Пациенты, имеющие диагноз «нейрофиброматоз I типа», нуждаются в диспансерном наблюдении, так как глиомы зрительного пути и плексиформные нейрофибромы способны к злокачественному перерождению. Детям до десяти лет рекомендуется проводить ежегодные обследования с целью выявления развития возможных осложнений нейрофиброматоза, также они должны быть под наблюдением у специалистов. По мере взросления ребенка необходимо хотя бы один раз провести МРТ всего тела, для того, чтобы выявить внутреннюю опухолевую нагрузку [34].

Нейрофиброматоз опасен прежде всего своими осложнениями, возникающими при несвоевременной диагностике, что обуславливает необходимость диспансерного наблюдения. Наиболее прогностически неблагоприятным осложнением болезни Реклингхаузена является озлокачествление имеющихся нейрофибром. Также к осложнениям нейрофиброматоза I типа относятся глиома зрительных нервов, приводящих к слепоте, феохромоцитома с развитием симптоматической злокачественной артериальной гипертензии. При болезни Реклингхаузена описаны васкулиты, приводящие к стенозу почечных артерий, коарктации аорты [4, 14].

Таким образом, ранняя диагностика и диспансеризация больных нейрофиброматозом I типа имеет решающее значение в прогнозе и качестве жизни пациентов. Повышение знаний об указанной патологии у специалистов разного профиля будет способствовать своевременной диагностике болезни Реклингхаузена и выявлению осложнений, причем данное заболевание требует своей преемственности в работе врачей разных специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альмаатах М.А., Мещерякова А.Ю., Епифанова А.Ю. Перспективные направления таргетной терапии нейрофиброматоза 1-го типа. Сборник научн. тр. Саратовю. 2024. С. 38–39.
2. Болезни кожи. /Под ред. Н.В.Кунгурова. Екатеринбург. 2014. С. 176.
3. Быстров С.А., Шестаков Е.В., Безбородов А.И. Хирургическое лечение пациентки с гигантской нейрофибромой промежности. РМЖ. 2020. № 13. С. 45–47.
4. Вашкевич А.А., Разнатовский К.И., Томашева А.О., Дулаев А.К. Случай нейрофиброматоза I типа. Клин дерматол венерол. 2022. № 21(6). С. 758–764.
5. Гальперин А.М., Бочкарев Ю.М., Уфимцева М.А. Кожные проявления болезни Реклинхгаузена. Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. С. 195.

6. Беренбейн Б.А., Студницин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. – Москва: «Медицина». 1989. С. 672.
7. Золотарева Ю.А., Мокашева Е.К., Мокашева Е.Н. Дифференциальная диагностика наследственных дерматозов. Медицинские науки. 2023. № 2. С. 51–55.
8. Карачева Ю.В., Смыкова А.Н., Хипиева С.Ш., Кузнецова П.С. К вопросу дифференциальной диагностики нейрофиброматозаI типа на примере двух клинических случаев. Южно-Уральский мед журнал. 2024. № 4. С. 60–72.
9. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. /Ереван: Айастан. 1989. С. 567.
10. Короленкова М.В., Старикова Н.В., Базиев А.А. Стоматологические проявления нейрофиброматоза I типа у детей и подростков. Стоматология. 2020. № 99(2). С. 85–90.
11. Куракина Е.С. Болезнь Реклинхгаузена. Вест соврем исследований. 2018. № 124(27). С. 110–113.
12. Любченко Л.Н., Филлипова М.Г. Нейрофиброматоз: генетическая гетерогенность и дифференциальная диагностика. Саркома костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011. № 4. С. 29–36.
13. Михайлова С.Н., Козлова В.М., Казубская Т.П., Шарапова Е.В. Злокачественные опухоли у детей с нейрофиброматозом I типа. Вопросы онкологии. 2021. № 67(3). С. 421–429.
14. Наследственные болезни и пороки развития кожи: Атлас /В.В.Мордовцев, В.В.Мордовцева, В.В.Мордовцева. Москва: Наука. 2004. С. 174.
15. Очирова П.В. Клинический случай применения препарата «Селуметиниб» у пациентки с плексиформными нейрофибромами при нейтрофиброматозе I типа. Поликлиника. 2023. № 2–3. С. 16–18.
16. Попова А.А. Клинико-диагностические аспекты нейрофиброматоза. Университетская медицина Урала. 2016. № 2. С. 48–50.
17. Радаева Т.М., Ломтева Н.А., Малкова М.М. Клинический случай раннего атипичного дебюта нейрофиброматоза Реклинхгаузена. Сбор Конгресса детской неврологии. 2016. 294–296.
18. Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи. – Москва: «Медицина». 1986. С. 304.
19. Anderson M.K., Johnson M., Thoruburg L., Halford Z. A review of selumetinib in the treatment of neurofibromatosis type I related plexiform neurofibromas. Ann Pharmacother. 2022. Vol. 56(6). P. 716–726.
20. Armand M.L., Taieb C., Bourgeois A. French national network on rare skin diseases. Burden of adult neurofibromatosis I: development and validation of a burden assessment tool. Orphanet J Rare Dis. 2019. Vol. 14(1). P. 94.
21. Armstrong A.E., Belzberg A.J., Crawford J.R., Wang Z.J. Treatment decisions and the use MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type I-related plexiform neurofibromas. BMC Cancer. 2023. Vol. 23(1). P. 553.
22. Bayat M., Bayat A. Neurological manifestation of neurofibromatosis: a review. Neurol Sci. 2020. Vol. 41(10). P. 2685–2690.
23. Ball N.Y., Kho G.T. Melanocytic nevi are associated with neutofibromatosis in neurofibromatosis type I and not sporadic neurofibromas: a study of 226 cases. J Cutan Pathol. 2005. Vol. 32(8). P. 523–532.
24. Bernardo P., Cinalli G., Santoro C. Epilepsy in NFI: a systematic review of the literature. Childa Nerv Syst. 2020. Vol. 36(10). P. 2333–2350.
25. Bernier A., Larbrisseau A., Perreauli S. Café-an-lait macules and neurofibromatosis type I: a review of the literature. Pediatr Neurol. 2016. Vol. 60. P. 24–29.
26. Bongiorno M.R., Piston L., Arico M. Manifestations of one tonque in neutofibromatosis type I. Oral Dis. 2006. Vol. 12(2). P. 125–129.
27. Bongiorno M.R., Cefalu A.B., Arico M. Clinical phatologic and genetic features of Sicilian patients. Dermatol Ther. 2008. Suppl.3. P. 21–25.
28. Brannan C.I., Perkins A.S., Vogel K.S. Targeted disruption of the neurofibromatosis type I gene leads to developmental abnormalities in heart and various neural crestderived tissues. Gen Develop. 1994. Vol. 8(9). P. 1019–1029.
29. Cawthon R.M. In newsletter: Neurofibromatosis: direct gene test for neurofibromatosis I fnnounced. Nat Neurofibrom Found. 1993. Vol. 16(3). P. 27–33.
30. Chang T, VcGrae JD, Hashimoto K. Ultrastructual study of two patients with both piebaldism and neurofibromatosis I type. Pediatr Nat Acad Sci. 1991. Vol. 88. P. 9914–9918.
31. Chernoff K.A., Schaffer J.V. Cutaneous and ocular manifestation of neurofibtomatosis syndromes. Clin Dermatol. 2016. Vol. 34(2). P. 183–204.
32. Cimino P.J., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type I. Yandb Clin Neurol. 2018. Vol. 148:799-811.
33. De Clue J.E., Cohen B.D., Lowy D.R. Identification and characterization of the neurofibromatosis I protein product. Proc Nat Acad Sci. 1991. Vol. 88. P. 9922–9928.
34. Domon-Archambault Y., Gagnon L, Benoit A. Psychosocial features of neurofibromatosis type I in children and adolescents. J Child Neurol. 2018. Vol. 33(3). P. 225–232.
35. Dunning-Davies B.M., Parker A.P. Annual review of children with neurofibromatosis type I. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2016. Vol. 101(2). P. 102–111.

36. Gajeski B.L., Kettner N.W., Awwad E. Neurofibromatosis type I: clinical and imaging features of von Recklinghausen disease. J Man Physiol Ther. 2003. Vol. 26(2). P. 116–127.
37. Gerosa P.L., Bizzozero I., Fontana A. Immune reaction in von Recklinghausens neurofibromatosis. Minerva Med. 1991. Vol. 82(10). P. 613–625.
38. Gerosa P.L., Vai C., Bizzozero L. Local immune response in neutofibromatosis type I type II. Minerva Med. 1993. Vol. 84(1–2). P. 23–31.
39. Giorno R.L., Libber J., Claman H.N. Ultrastructural evidence for mast cell activation in a case of neurofibromatosis. Neurofibromatosis. 1988. Vol. 2. P. 35–41.
40. Giraud J.S., Bieche I., Pasmant E., Tlemsani C. NFI alterations in cancer: therapeutic implications in precision medicine. Expert Opin Invest Drugs. 2023. Vol. 32(10). P. 941–957.
41. Guo Y.X., Wang H.X., Wang S.S., Pignet V. Treatment with selumetinib for café-au-lait macules and plexiform neurofibroma in patients with neurofibropmatosis type I. JAMA Dermatol. 2024. Vol. 160(3). P. 366–368.
42. Gutman D.H., Wood D.L., Collins F.S. Identification of the neurofibromatosis type I gene product. Proc Nat Acad Dci. 1991. Vol. 88. P. 9568–9562.
43. Ejerskov C., Raundahl M., Gregersen P.A., Handrup M.M. Clinical features and disease severity in patients with mosaic neurofibromatosis type I: a single-ctnter study and literature riview. Orphanet J Rare Dis. 2021. P. 16(1). P. 180.
44. Fenot M., Stalder J.F., Barbarot S. Juvenile xathogranulomas are highly prevalent but transient in young children with neurofibromatosis type I. J Amer Acad Dermatol. 2014. Vol. 71(2). P. 389–390.
45. Firtitta L., Wolkenstein P. Neurofibromatosis type I: recent advances. Rev Prat. 2025. Vol. 75(3). P. 321–324.
46. Fujimura T., Okuyama R., Aiba S. Therapy-resistant skin ulcers on hypoplastic leg associated with neurofibromatosis type I. J Dermatol. 2008. P. 35(2). nor1.
47. Hernandez-Martin A., Duat-Rodriguez A. Update on neurofibromatosis type I: not just café-au-lait spots and freecking. Actas Dermosifiliogr. 2016. Vol. 107(6). P. 465–473.
48. Hernandez Del Castillo L., Martinez Bermejo A., Portellano Perez J.A. Neuropsychological performance in neurofibromatosis type I. An Pediatr. 2017. Vol. 87(2). P. 73–77.
49. Hirota S., Nomurra S., Asada H. Pissible involvement of skin receptor and its lagans in increase of mast cells in neurofibroma tissue. Arch Pathol Lab Med. 1993. Vol. 117(10). P. 996–999.
50. Hwang J., Yoon H.M., Lee B.H., Kim P.H. Efficacy and safety of selumetinib in pediatric patients with neurofibromatosis type I: a systemic review and meta-analysis. Neurology. 2022. Vol. 98(9). P. 938–946.
51. Jonhson M.D., Kamso-Pratti J., Federspiel C.F. Mast cells ad lympholeticular infiltrates in neurofibromas. Arch Pathol Hab Med. 1988. Vol. 113. P. 1263–1270.
52. Karaconji T., Whist E., Jamieson R.V., Grigg JRB. Neutofibromatosis type I: review and update on emerging therapies. Asia Pac J Ophtalmol. 2019. Vol. 8(1). P. 62–72.
53. Kerashvili N., Gutmann D.H. The management of neurofibromatosis type I in children and adolescents. Expert Rev Neurother. 2024. Vol. 24(4). P. 409–420.
54. Kinori M., Hodgson N., Zeid J.L. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type I. Surv Ophthalmol. 2018. Vol. 63(4). P. 518–533.
55. Korf B.R. Diagnostic outcome in children with multiple café-au-lait sports. Pediatr. 1992. Vol. 909(6). P. 924–927.
56. Langle G., Gohritz A., Gstottner C., Harnoncourt L. Plastic surgical treatment of neurofibromatosis type I. Chirurgie. 2025. Vol. 96(5). P. 394–404.
57. Liu P. Progress and prospects in diagnosis and treatment of neurofibromatosis type I. Zhngguo. 2024. Vol. 38(10). P. 1166–1170.
58. Ly KI, Blakeley JO. The diagnosis and management of neurofibromatosis type I. Med Clin North Amer. 2019. Vol. 103(6). P. 1035–1054.
59. Marchuk D.A., Saulino A.M., Tavakkol R. DNA cloig of the I neurofibromatosis gee: complete sequence of the NF I gene product. Genomics. 1991. Vol. 11. P. 931–940.
60. McKusick V. Mendelian inheritance in man Baltimor. 1992. Vol. 1–2. P. 2320. Bulletin of the World Health organization. 1992. Vol. 70(2):173-182.
61. Miraglia E., Moliterni E., Roberti V., Laghi A. Cutaneous manifestations in neutofibromatosis type I. Clin Ter. 2020. Vol. 171(5). P. 371–377.
62. Nowak M., Nowak L., Nowak J. Ocular symptoms in von Recklinghausen disease. Pol Merkur Lekarski. 2017. Vol. 43(258). P. 287–290.
63. Proder B.A.J. Inherited predisposition to cancer. Trends in Genetics. 1990. Vol. 6. P. 213.
64. Redlick F.P, Shaw Y.E. Segmental neurofibtomatosus follows blaschros lines or dermatomes depending on the cell line affected case report and literature review. J Cutan Med Surg. 2004. Vol. 8(5). P. 353–356.
65. Riccardi V.M. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. Curr Prob Cancer. 1982. Vol. 7(2). P. 1–34.
66. Riccardi V.M., Eicheer J.E. Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis. Baltimore: Johns Hopkins Univ Press. 1999.

67. Saleh M., Dib A., Beaini S., Saad C. Neurofibromatosis type I system-based manifestations and treatment: a review. Neurol Sci. 2023. Vol. 44(6). P. 1931–1947.
68. Schmidt M.A., Michels V.V., Dewald G.W. Cases of neutofibromatosis with rearrangements of chromosome 17 involving bad 17q11.2. Amer JJ Med Genet. 1987. Vol. 28. P. 771–777.
69. Seyzinger B.R., Rouleau G.A., Ozelius L.J. Genetic linkage of von Recklinghausen neutofibromatosis to the nerve growth factors receptor gene. Cell. 1987. Vol. 49. P. 589–594.
70. Steinmann K., Kluwe L., Friedrich R.E. Mechanisms of loss heterozygosity in neurofibromatosis of type I – associated plexiform neurofibromas. J Zuvest Dermatol. 2008. Vol. 129(3). P. 615–621.
71. Stevens M., Wang Y., Bouley S.J., Sharma A. Inhibition of autophagy as a novel treatment for neurofibromatosis type I tumors. Mol Oncol. 2025. Vol. 19(3). P. 825–851.
72. Surajit G., Gyanesh R., Kinnor D. Selumetinib-A comprehensive review of the new FDA-approved drug for neutofibromatosis. Ind Dermatol Online J. 2024. Vol. 15(4). P. 701–705.
73. Swick B.L. Floret-like multinucleated giant cells in a neurofibromatosis type I associated neurofibroma. Amer J Dermatophatol. 2008. Vol. 30(6). P. 632–634.
74. Takenouchi T., Shimizu A., Torii C., Kosaki R. Multiple café au lait spots in familial patients with MAP2K2 mutation. Amer J Med Genet. 2014. Vol. 164(2). P. 392–396.
75. Trinh P., Li S., Sarin K.Y. Neurofibromatosis type I and risk of skin cancer. JAMA Dermatol. 2022. Vol. 138(10). P. 1214–1216.
76. Yoshida Y. Neurofibromatosis I (von Recklinghausen disease. Keio J Med. 2025. Vol. 74(1). P. 37–41.
77. Zheng Q., Xia B., Zhao X., Wang R. Diagnosis of neonatal neurofibromatosis type I: a case report and review of the literature. BMC Pediatr. 2023. Vol. 23(1). P. 259.
78. Zhu B., Zheng T., Wang W., Gu Y. Genotype-phenotype correlations of neurofibromatosis type I: a cross-sectional study from a large Chinese cohort. J Neurol. 2024. Vol. 271(4). P. 1893–1900.

УДК: 612.67:612.79:613.165.6

TERI FOTOKEKSAYISHI: ZAMONAVIY ASPEKTLAR

U.YU. SABIROV, M.Z. NAZAROVA

«Respublika ixtisoslashtirilgan dermatovenerologiya va kosmetologiya ilmiy-amaliy tibbirot markazi», Toshkent, O‘zbekiston

РЕЗЮМЕ

TERI FOTOKEKSAYISHI: ZAMONAVIY ASPEKTLAR

У.Ю. Сабиров, М.З. Тазарова

В данной статье представлены современные научные данные о механизмах повреждающего действия ультрафиолетового (УФ) излучения на кожу. Описаны конституциональные фототипы кожи согласно шкале Фицпатрика и клинические стадии фотостарения по классификации Р. Глого. На основе многочисленных клинических наблюдений проанализированы морфологические изменения эпителиальных опухолевых клеток, развивающихся на фоне прогрессирующего фотостарения кожи. В исследовании применены антитела к молекулярным маркерам, отражающим пролиферативную активность и степень дифференцировки кератиноцитов, – антигену Ki-67, белкам PCNA, p53, Bcl-2, а также к матриксным металлопротеиназам (MMP-1, MMP-9) и их эндогенным ингибиторам (TIMP-1, TIMP-2). Анализ указанных маркеров позволяет глубже понять процессы инициации и прогрессирования онкогенеза, индуцированного УФ-излучением. Кроме того, в статье освещены современные подходы и методы профилактики и коррекции фотостарения кожи.

Ключевые слова: УФ-излучение, фотостарение, фототипы кожи, молекулярные маркеры пролиферации, профилактика и коррекция фотостарения кожи.

SUMMARY

TERI FOTOKEKSAYISHI: ZAMONAVIY ASPEKTLAR

U.Yu. Sabirov, M.Z. Nazarova

This article presents current scientific data on the mechanisms of ultraviolet (UV) radiation-induced skin damage. Constitutional skin phototypes are described according to the Fitzpatrick scale, and the clinical stages of photoaging are characterized based on the R. Glogau classification. Morphological changes in epithelial tumor cells developing against the background of progressive photoaging have been assessed based on numerous clinical observations. The study employed antibodies against molecular markers

reflecting keratinocyte proliferative activity and differentiation levels, including Ki-67 antigen, PCNA, p53, and Bcl-2 proteins, as well as matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-9) and their endogenous inhibitors (TIMP-1, TIMP-2). The analysis of these markers enables a deeper understanding of the initiation and progression of UV-induced oncogenesis. The article also highlights modern strategies and methods for the prevention and correction of skin photoaging.

Keywords: UV radiation, photoaging, skin phototypes, molecular markers of proliferation, prevention and correction of photoaging.

XULOSA

TERI FOTOKEKSAYISHI: ZAMONAVIY ASPEKTLAR

U.Yu. Sabirov, M.Z. Nazarova

Ushbu maqolada ultrabinafsha (UB) nurlanishining teriga zararli ta'sir mexanizmlari bo'yicha zamonaviy ilmiy ma'lumotlar bayon qilingan. Fitspatrik shkalasi asosida konstitutsional teri fototiplari va R. Glogau tasnifiga ko'ra, teri fotokeksayishining klinik bosqichlari tasvirlab berilgan. Ko'plab olimlar tomonidan olib borilgan klinik kuzatishlar asosida terining progressiv fotokeksayishi fonida rivojlangan epitelial o'sma hujayralarining tuzilmasidagi o'zgarish darajasi baholandi. Tadqiqotda keratinotsitlarning proliferativ faolligi va differensiallanish darajasini aks ettiruvchi molekulyar markerlar – Ki67 antigeniga, PCNA, P53, Bcl-2 oqsillariga, shuningdek, matritsali metalloproteinazalar (MMP-1, MMP-9) va ularning endogen ingibitorlari (TIMP-1, TIMP-2) ga qarshi antikorlar – qo'llanilgan. Ushbu markerlarni tahlil qilish UB-nurlanish bilan induksiyalangan onkogenez jarayonining boshlanishi va rivojlanishini tushunishga imkon beradi. Shuningdek, maqolada fotokeksayishning oldini olish va tuzatishga doir zamonaviy yondashuv va usullar yoritilgan.

Kalit so'zlar: UB-nurlanish, fotokeksayish, fototiplar, proliferatsiya faolligi molekulyar markerlari, teri fotokeksayishini tuzatish va oldini olish usullari.

Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) tomonidan 2002-yilda AQSHda o'tkazilgan so'rov natijalariga ko'ra, aholining taxminan 80 foizi ultrabinafsha (UB) nurlanishining teriga zararli ta'siri haqida xabardor bo'lsa-da, himoya choralari ko'rmaydi. Ko'pchilik UB nurlari faqat kunduzi faol deb hisoblaydi, ammo bu nurlanish doimiy ta'sir qiluvchi omillardan biridir. UB nurlari har qanday ob-havoda, istalgan joyda va kunning istalgan vaqtida teriga ta'sir ko'rsatadi. Inson organizmi kun davomida oladigan umumiy UB dozasining taxminan 50 foizi – bu aks ettirilgan yoki tarqalgan UB nurlanishdir. Qum, suv, ayniqsa qor sathidan aks etgan UB nurlanish miqdori bevosita quyosh nurlanishidan ham kuchli bo'lishi mumkin [1]. UB nurlanishning asosiy manbayi – bu quyosh nuri hisoblanadi. UB nurlanish to'lqin uzunligiga qarab uzoq (100–200 nm) va yaqin (280–380 nm) qismlarga bo'linadi. Uzoq to'lqinli UB nurlari atmosferada kuchli darajada so'riladi, shuning uchun inson organizmiga ta'siri juda cheklangan. Yaqin to'lqinli qismlar esa tirik organizmlar uchun sezilarli ta'sir ko'rsatadi.

Shunday qilib, inson organizmi to'qimalari ultrabinafsha nurlanishning keng diapazonli ta'siriga muntazam ravishda duchor bo'ladi, ayniqsa A va B turdagi nurlanishlar hisobiga. Ultrabinafsha nurlanish butun dunyo ilm-fani tomonidan foto-dermatozlar rivojlanishiga sabab bo'luvchi, fotosensitiv dermatozlar kechishini og'irlashtiruvchi, shuningdek, terining o'sma oldi holatlari va yomon sifatli kasalliklarini keltirib chiqaruvchi asosiy omillardan biri sifatida e'tirof etilgan [2–4].

Teri qatlamlarida uzoq muddatli ultrabinafsha (UB) nurlanish ta'siri ostida sodir bo'ladigan va to'qimalarning involyutsiyasi (distrofiyasi) bilan kechuvchi biologik jarayonlar majmuasi fotoqarish deb ataladi. Uning klinik ko'rinishi esa dermatogelioz (sinonimi: quyoshli gerodermiya) hisoblanadi [5–8]. Fotoqarishning klinik belgilari qanchalik yaqqol namoyon bo'lishi inson umr davomida olgan UB nurlanishining umumiy (kumulative) dozasi hamda terining yorug'lik sezuvchanlik darajasiga bog'liq [1, 3, 7, 8]. UB nurlanishga sezuvchanligiga qarab, Fitzpatrick shkalasi asosida terining 6 xil konstitutsional fototipi farqlanadi [5]:

I fototip (keltcha) – pigmentatsiyadan deyarli butunlay mahrum bo'lgan teri turi bo'lib, bu turdagi odamlar odatda qizg'ish soch va moviy ko'z qorachig'iga ega. Bu teri turi quyosh nurlanishi ta'sirida oson kuyadi va xavfli o'smalar rivojlanishiga moyildir. Sababi – genetik jihatdan barqaror pigment shakli bo'lgan eumelaninni sintez qila olmaydi. Bunday odamlar deyarli har doim quyosh kuyishiga duchor bo'ladi. II fototip (oq tanli yevropalik) – och tusdagi teriga ega bo'lib, och jigarrang konstitutsional pigmentatsiyaga ega. Quyosh nurlari ta'sirida tezda kuyadi va terisi juda qiyinchilik bilan qorayadi. Bu fototip ham eumelanin ishlab chiqarish qobiliyatiga ega emas.

Teri pigmentlari, xususan, melaninlar fotoprotektiv xususiyatlarga ega. I va II fototipli och terili odamlarda feomelanin sintezlanadi – bu pigment barqaror bo'lmagan shaklga ega, uning himoya funksiyasi cheklangan bo'lib, UB nurlanish ortiqcha bo'lgan sharoitda erkin radikallar orqali oson oksidlanadi va natijada terini himoya qilishga ojizlik qiladi. Shu sababli I va II fototipdagi odamlar **melanodefitsitli** guruhga kiradi.

III fototip (to'q tanli yevropalik) – konstitutsiyaviy pigmentatsiyasi jigarrang tusda bo'lgan teri turi.

Soch rangi to‘q sarg‘ishdan to qora tusgacha, ko‘z qorachig‘i och jigarrang bo‘ladi. Bu fototip terisi yengil kuyishlarga moyil, biroq bu kuyishlar tezda qorayish bilan almashadi.

IV fototip (O‘rta yer dengizi tipi) – to‘q rangli teri, soch va ko‘z qorachig‘i odatda to‘q-jigarrang bo‘ladi. Ushbu fototipli odamlar quyosh ta’sirida oson qorayadi va deyarli hech qachon kuyish hodisasiga uchramaydi. III va IV fototipdagi odamlar **melanokompetent** guruhga kiradi – ular genetik jihatdan eumelanin ishlab chiqarish qobiliyatiga ega bo‘lib, bu pigment UB nurlanishdan samarali himoya qiladi.

V fototip (indoneziyalik) – terisi to‘liq jigarrang bo‘lib, soch va ko‘z qorachig‘i quyuq tusda. Bu teri turi quyosh nurlanishida kuyishga uchramaydi.

VI fototip (afro-amerikalik) – negr irqiga mansub odamlar terisi, ularning genetikasi UB nurlari ta’siriga qarshi kuchli tabiiy himoyaga ega. V va VI fototiplar **melanoprotektiv** guruhga kiradi [5].

Teri fotoqarish jarayoniga, yangi o‘smalar rivojlanish xavfi yuqori bo‘lgan holatda, asosan I, II (melanodefitsitli) va III (melanokompetent) konstitutsiyaviy sezuvchanlik turlariga ega shaxslar ko‘proq moyil bo‘ladilar [5, 8]. So‘nggi yillardagi molekulyar tadqiqotlar natijalari ko‘plab fotodermatozlarning patogenezini chuqurroq anglashga yordam berdi, ularning diagnostik va prognoz mezonlarini aniqroq belgilash, shuningdek, samarali profilaktika chora-tadbirlarini ishlab chiqishga imkon yaratdi. Xususan, UB nurlanish bilan induksiya qilingan fotoqarish sharoitida teri hujayralarining faoliyat xususiyatlarini o‘rganish alohida ilmiy qiziqish uyg‘otmoqda, chunki bunday fotoqarish fiziologik qarishdan ancha tez kechadi. Shu bilan birga, fotoqarish bilan bog‘liq patologik jarayonlar, xususan epitelial teri o‘smalari rivojlanishi va progressiyasi mexanizmlarini tushunish ham katta ahamiyat kasb etadi. Ushbu turdagi o‘smalar barcha teri o‘smalari ichida yetakchi o‘rinlardan birini egallab kelmoqda va so‘nggi o‘n yillikda Rossiya Federatsiyasida ularning kasallanish darajasi yil sayin ortib bormoqda [9].

Fotoqarishning dastlabki klinik belgilari ochiq joylarda, ayniqsa yuz terisida yuzaga chiqadi. Bunda teri sarg‘ish tus oladi, quruqlik, erta va chuqur ajinlar paydo bo‘ladi. Ammo bu jarayon tezda boshqa sohalarga tarqaladi va sezilarli darajada jadallashadi [8]. Ochiq tana qismlarida (yuz, bo‘yinga yaqin soha, dekolte sohasi, qo‘llarning yuqori qismi, orqa) kuzatiladigan barcha teri o‘zgarishlarining taxminan 90 foizi aynan fotoqarish bilan bog‘liq. Shu bilan birga, UB-nurlanishdan kelib chiqadigan teri shikastlanishlarining yarmi (50 %) inson 18 yoshga yetguniga qadar yig‘ilib ulgurgan bo‘ladi, ammo ularning klinik ifodasi ko‘proq kechroq yoshda namoyon bo‘ladi [5–7].

So‘nggi yillarda olib borilgan molekulyar tadqiqotlar natijalari ortiqcha UB-nurlanish sharoitida hujayralarning normal funksiyasida buzilishlar yuzaga kelishini ko‘rsatdi. Bunday holat, asosan, oksidlovchi jarayonlarning ustunligi bilan izohlanadi, bu esa hujayra o‘sishi va differensiyalanishini boshqaruvchi mexanizmlarning qaytarilmas buzilishiga hamda onkogenezning barcha bosqichlarini faollashtirish uchun qulay muhit shakllanishiga olib keladi.

Klinik dermatologiya va dermatokosmetologiyada olib borilayotgan molekulyar tadqiqotlar quyidagi elementlarni o‘z ichiga oladi: genlar ekspressiyasi, matritsali yoki informatsion RNK (mRNK), oqsillar – hujayra organellari tarkibiy qismlari, fermentlar, hujayra yuzasidagi retseptorlar, adgeziya molekulalari va boshqalar. Tadqiqot materiali sifatida fotoqarishning yaqqol belgilari (R. Glogau bo‘yicha III–IV bosqichlar) fonida shakllangan 20 ta teri o‘smalarining biopsiya namunasi (10 ta metatipik rak holati va 10 ta bazal-hujayrali rak shakli) olindi.

C. Mateoiu et al., (2011) tomonidan fotoqarish fonida shakllanadigan epitelial teri o‘smalarida hujayra tuzilmasining o‘zgarish darajasini baholash uchun quyidagi molekulyar markerlardan foydalandik: keratinotsitlar proliferativ faolligi va differensiyalanish darajasini aks ettiruvchi antigenlarga qarshi antitanalar (Ki67, PCNA, P53, Bcl-2), shuningdek, matritsali metalloproteinazalar (MMP-1, MMP-9) va ularning endogen ingibitorlari (TIMP-1, TIMP-2). Bu markerlar tahlili UB-nurlanish bilan bog‘liq onkogenezning induksiya va promotsiyasi jarayonlarini tushunishda kalit vazifasini bajaradi [12].

R.G. Mendez-Flores et al., (2022)ning tadqiqotida, Ki67 oqsili hujayra ichida aynan hujayra sikli fazalari bilan bog‘liq holda paydo bo‘ladi va mitozdan so‘ng tezda yo‘qoladi. Bu antigen juda qisqa umr ko‘radi (1,5 soatdan ortiq emas) va tinch (bo‘linmayotgan) hujayralarda to‘planmasligini isbotlaydi. Morfologik tadqiqotlarda Ki67 antigeniga qarshi antitanalardan foydalanish orqali faqat bo‘linayotgan hujayralarni aniqlash mumkin, ularning soni normal terida 30 % atrofida bo‘ladi [13].

UV-nurlanish ta’sirida yuzaga kelgan DNK shikastlanishlaridan keyingi hujayra «taqdiri» ularning shikastlanish darajasi va xarakteriga bog‘liq. Agar genetik apparatda jiddiy zararlar yuz bersa, xavfli hujayralar **apoptoz** yo‘li orqali yo‘q qilinadi – bu hujayraning dasturlashtirilgan o‘limi bo‘lib, organizm uchun himoya-adaptatsion mexanizm sanaladi. Hujayralarning apoptozga moyilligi esa ushbu jarayonni nazorat qiluvchi genlar – P53 tumor supressori va Bcl-2 oilasiga mansub antiapoptoz oqsillari ekspressiyasi bilan belgilanadi [2, 4].

Yosh o‘tishi bilan apoptozni tartibga soluvchi oqsillar o‘rtasidagi muvozanat buziladi, ayniqsa UB-nurlanishning surunkali ta’siriga uchragan epidermisning bazal hujayralarida antiapoptoz oqsillari to‘planadi. **P53 oqsili** faqatgina teriga zararli omillar, xususan, ultrabinafsha nurlanish ta’sir qilgandan so‘ng hujayralarda aniqlanadi. Normal fiziologik holatlarda uning miqdori immunogistokimyoviy usullar orqali aniqlash mumkin bo‘lgan darajadan past bo‘ladi. Quyosh nurlanishiga

(insolyatsiyaga) duchor bo‘lgan terida esa maxsus mutatsiyaga uchragan P53 oqsili paydo bo‘ladi – u uzoq yarim yemirilish davriga, katta miqdorda to‘planish xususiyatiga ega bo‘lib, apoptozni boshlash funksiyasini yo‘qotgan bo‘ladi. **P53 funksiyasining yo‘qolishi** ko‘pincha yomon sifatli o‘smalarga aylanish jarayonida kuzatiladi [2, 4].

P53 mutatsiyalari ba’zan kanserogenezning boshlang‘ich bosqichlarini faollashtiruvchi yoki aniqlovchi omil bo‘lishi, ba’zida esa o‘smalar o‘sishi jarayonida yuzaga kelib, ularning agressivligini va terapiyaga chidamliligini ta’minlaydi [2, 10]. Ushbu mutatsiyalarga bog‘liq **P53 giperekspressiyasi** aktinik keratoz hujayralarida ham qayd etilgan. Olib borilgan tadqiqotlarda P53 oqsilining yadro bo‘yoqlanishi bilan bog‘liq kuchli ekspressiyasi bazal-hujayrali rak holatlarining aksariyatida kuzatildi (20–29 % hollarda P53 geni mutatsiyasi aniqlangan). Metatipik rakda esa bu ko‘rsatkich ancha yuqori – 50–72 % o‘smaviy hujayralarda P53 mutatsiyasi aniqlangan bo‘lib, bu holat apoptozni nazorat qiluvchi funksiyaning sezilarli darajada yo‘qolganini, o‘smaviy hujayralar proliferatsiyasi va invazivligining kuchayganini ko‘rsatadi [14, 10].

Ma’lumki, UB-nurlanish matritsali metalloproteinazalar (MMP) ishlab chiqarilishini faollashtiradi. Bu fermentlar kollagen, elastin va boshqa biriktiruvchi to‘qima oqsillarini parchalovchi proteolitik fermentlar oilasiga mansub bo‘lib, terining tiklanish jarayonlarida (ham fiziologik, ham patologik holatlarda) faol ishtirok etadi. Teri hujayralari MMPlar va ularning to‘qimaviy ingibitorlari (TIMPlar) turli shakllarini sintez qiladi. Jumladan, MMP-1 (kollagenaza-1) fibroblastlar, keratinotsitlar va makrofaglar tomonidan, MMP-9 (jelatinaza) asosan keratinotsitlar tomonidan ishlab chiqariladi. MMP-1 uchun asosiy substrat dermadagi I va II turdagi kollagen bo‘lsa, MMP-9 uchun esa bazal membranadagi laminin hisoblanadi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatmoqdaki, hatto har kuni bor-yo‘g‘i 5 daqiqa davomida quyosh nuri ostida bo‘lish MMP darajasini yuqori holatda saqlab turishi mumkin, hatto terida o‘tkir fotoqarish alomatlari kuzatilmasa ham [10]. Bu holat fotoqarish va teri hujayralarida protoonkogenlar faollashuvining asosiy mexanizmlaridan biri bo‘lishi mumkinligi taxmin qilinmoqda [2, 10].

Brian J. Nickolo¡, Jian-Zhong Qin, Vijaya Chaturvedi, Patricia Bacon, Je¡rey Panella, and Mitchell Fning tadqiqotida bazal-hujayrali va metatipik rak hujayralarida MMP-1 va MMP-9 metalloproteinazalarning faol ishlab chiqarilishi aniqlandi – bu ularning sitoplazmasida intensiv jigarrang diffuz bo‘yoqlanish ko‘rinishida ifodalanadi. Metatipik teri raki holatlarida bu ekspressiya faqat o‘smaviy komplekslarda emas, balki atrofdagi stromada ham – tarqoq mayda o‘choqlar ko‘rinishida aniqlangan, bu esa o‘sma hujayralarning stromal to‘qimaga kirib borayotganini ko‘rsatadi. Bu holat TIMP-1 va TIMP-2 metalloproteinaza ingibitorlari ekspressiyasining kuchsizligi yoki umuman aniqlanmasligi bilan tushuntiriladi [10]. Biroq ko‘plab yoshlar butun yil davomida «shokolad rang» teriga ega bo‘lishni orzu qiladi. Ularning aksariyati zamonaviy quyoshdan himoyalovchi vositalar mavjudligi haqida xabardor emas, quyoshda kuyishni esa faqat vaqtinchalik noqulaylik deb hisoblaydi. Solyariylardan nazoratsiz foydalanish, janubiy hududlarga tez-tez sayohat qilish va fotoprotektor vositalardan foydalanish madaniyatining yo‘qligi oxir-oqibat halokatli oqibatlarga olib kelishi, hatto inson hayotiga zomin bo‘lishi mumkin[1].

Bugungi kunda dermatologlar, dermatoonkologlar va dermatokosmetologlar fotoqarishni oldini olish va davolash bo‘yicha keng imkoniyatlarga ega. Bu esa o‘z navbatida, terining yomon sifatli o‘smalarining oldini olishda ham muhim o‘rin tutadi. Fotoqarishni korreksiya qilish masalasi dermatologik amaliyotda doimiy e’tiborda bo‘lib kelmoqda. Bunday bemorlarni yuritish taktikasi majburiy fotoproteksiya va turli terapevtik chora-tadbirlarni o‘z ichiga oladi.

Xulosa sifatida ta’kidlash lozimki, fotoprotektiv vositalar kompleks uch tomonlama himoya mexanizmini ta’minlaydi. Ular sezgir terini ultrabinafsha nurlanishining barcha shakllaridan muhofaza qilish bilan birga, fotosensibilizatsiya jarayonlarini kamaytiradi, fotoqarish (terining fiziologik keksayishiga UF ta’siri) jarayonlarini sekinlashtiradi va neoplastik o‘zgarishlar, ya’ni o‘sma jarayonlari rivojlanish xavfini minimal darajaga yetkazadi. Shu tariqa, fotoproteksiya zamonaviy dermatologiya amaliyotida nafaqat profilaktik, balki patogenetik ahamiyatga ega kompleks choralar tizimini ifodalaydi.

ADABIYOTLAR

1. Snarskaya Ye.S., Ryabseva A.A., Surikova N.N. Ultrabinafsha nurlanishning teri va ko‘z patologiyalariga ta’sirining kümülyativ effektlari. Optometriya axborotnomasi. 2009. № (6). B. 53–58.
2. Kanserogenez / tahrir ostida: RAN akademigi, prof. Zaridze D.G. – Moskva: Ilmiy dunyo, 2000. B. 15–18.
3. Molochkov V.A., Shabalin V.N., Kryajeva S.S. va boshq. Gerontologik dermatologiya bo‘yicha qo‘llanma. – Moskva: MONIKI, 2005. B. 28–41.
4. Snarskaya Ye.S., Molochkov V.A. Bazalioma. – Moskva: Tibbiyot, 2003.
5. Vulf K., Jonson R., Syurmond D. Fotodermatozlar va nurli dermatit // Tomas Fitspatrik bo‘yicha dermatologiya: atlas-qo‘llanma. 2-ruscha nashr, ingliz tilidan tarjima. – Moskva: «Praktika». 2007.

6. Chaykovskaya Ye., Gubanova Ye. Fotokeksayish va terining biologik qarishi. Nuvell Estetik – «Almaz-press». – Moskva. 2003. № 4. B. 44–50.
7. Thomas P. Hebif. Teri kasalliklari: diagnostika va davolash / ingliz tilidan tarj., umumiy tahrirchi: RAN akademigi, prof. A.A. Kubanova. – Moskva: MED-press-inform, 2006.
8. Snarskaya Ye.S., Kryajeva S.S. Terining fotokeksayishi (klinika, diagnostika, davolash). Shifokorlar uchun metodik tavsiyalar. – Moskva: I.M. Sechenov nomidagi 1-MGMU, 2010.
9. Ogryzko Ye.V., Ivanov M.A. va boshq. Rossiyada 2000–2006-yillarda teri kasalliklari bo'yicha epidemiologik vaziyat. Rossiya dermatologiya va venerologiya jurnali, 2008. № (6). C. 4–8.
10. Snarskaya Ye.S., Frank G.A., Zavalishina L.E. Bazalioma va metatipik teri rakida matritsali metalloproteinazalar va ularning to'qimalardagi ingibitorlari. Patologiya arxivi. 2005. Vol. (1). P. 12–15.
11. Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy. Thomas P. Habif, M.D. Light-Related Disease and Disorders of Pigmentations. – 3rd ed. – Mosby, Hanover, New Hampshire. 1996. P. 603–608.
12. Mateoiu C., Pirici A., Bogdan F. Immunohistochemical nuclear staining for p53, PCNA, Ki-67 and bcl-2 in different histologic variants of basal cell carcinoma. Rom J Morphol Embryol. 2011. Vol. 52(1 Suppl). P. 315-319. PMID: 21424069.
13. Mateoiu C., Pirici A., Bogdan F. Immunohistochemical nuclear staining for p53, PCNA, Ki-67 and bcl-2 in different histologic variants of basal cell carcinoma. Rom J Morphol Embryol. 2011. Vol. 52(1 Suppl). P. 315–319. PMID: 21424069.
14. Khodaeiani, Effat; Fakhrjou, Ashraf1; Amirnia, Mehdi; Babaei-nezhad, Shahla; Taghvamanesh, Farshid; Razzagh-Karimi, Elham; Alikhah, Hossein. Indian Journal of Dermatology Vol. 58(3). P. 181–187, May–Jun 2013. | DOI: 10.4103/0019-5154.110824
15. Nickoloff B.J., Qin J.Z., Chaturvedi V., Bacon P., Panella J., & Denning M.F. (2002, December). Life and death signaling pathways contributing to skin cancer. In Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Vol. 7(1), P. 27–35. Elsevier.

УДК: 616.5-002

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТЕРОИДНОГО ДЕРМАТИТА И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ

О.Г. ПЯГАЙ

Ферганский медицинский институт общественного здоровья

ХУЛОСА

СТЕРОИД ДЕРМАТИТНИНГ ЭТИОПАТОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ ВА ДАВОЛАШНИНГ ИСТИҚБОЛЛИ ЙЎНАЛИШЛАРИ

О.Г. Пягай

Замонавий дерматологияда ташқи терапиянинг жадал ривожланиши, афсуски, баъзи салбий оқибатларга олиб келади. Шундай қилиб, кучли топикал кортикостероидларнинг мавжудлиги беморлар томонидан ўз-ўзини даволаш ҳолатларининг кўпайишига олиб келади, бу еса тобора кўпроқ турли хил асоратларни келтириб чиқаради, уларнинг енг кенг тарқалгани «стероид дерматит»нинг ривожланиши. Ушбу ҳолатнинг ривожланишининг патогенетик асослари ва даволашнинг истиқболли йўналишларига оид мавжуд замонавий адабиётлар таҳлили олиб борилмоқда.

Калит сўзлар: steroid дерматит, периорал дерматит, топик кортикостероидлар, патогенез, даволаш, воз кечиш синдроми.

SUMMARY

ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF STEROID DERMATITIS AND PROMISING TREATMENT DIRECTIONS

O.G. Pyagay

Unfortunately, the rapid development of external therapy in modern dermatology is accompanied by some negative consequences. Thus, the availability of strong topical corticosteroids leads to an increase in cases of self-medication by patients, which increasingly leads to various complications, the most common of which is the development of «steroid dermatitis». The analysis of the available modern literature concerning the pathogenetic basis of the development of this condition and promising directions in treatment is carried out.

Keywords: steroid dermatitis, perioral dermatitis, topical corticosteroids, pathogenesis, treatment, withdrawal syndrome.

РЕЗЮМЕ

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТЕРОИДНОГО ДЕРМАТИТА И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ

О.Г. Пягай

Бурное развитие средств наружной терапии в современной дерматологии, к сожалению, сопровождается и некоторыми негативными последствиями. Так, доступность сильных топических кортикостероидов приводит к увеличению случаев самолечения пациентами, что все чаще приводит к различным осложнениям, наиболее частым состоянием среди которых является развитие «стероидного дерматита». Проведен анализ доступной современной литературы затрагивающей патогенетические основы развития данного состояния и перспективные направления в лечении.

Ключевые слова: стероидный дерматит, периоральный дерматит, топические кортикостероиды, патогенез, лечение, синдром отмены.

Актуальность. Широкое и зачастую нерациональное применение топических глюкокортикостероидов (тГКС) привело к росту частоты развития стероидного дерматита (СД), также известного как периоральный дерматит или розацеа-подобный дерматит [6;14]. Это состояние характеризуется устойчивой эритемой, папулами, пустуламсреси, зудом и жжением в периоральной, периорбитальной и периназальной областях, что вызывает значительный физический и психологический дискомфорт у пациентов. Актуальность проблемы обусловлена сложностью лечения СД, связанной с феноменом отмены и недостаточной эффективностью стандартных терапевтических подходов.

Цель исследования. Проанализировать современные данные о патогенетических механизмах развития стероидного дерматита и на их основе систематизировать актуальные стратегии терапии.

Ключевым фактором развития СД является длительное и бесконтрольное применение тГКС на кожу. Патогенез является мультифакторным и включает несколько взаимосвязанных механизмов.

Во-первых, тГКС вызывают атрофию эпидермиса и дермы за счет подавления синтеза коллагена и мутации кератиноцитов, что приводит к нарушению барьерной функции кожи и пассивному расширению сосудов, клинически проявляющемуся эритемой и телеангиэктазиями [8].

Биопсия кожи обычно не требуется для установления диагноза, однако, она может быть выполнена для исключения других состояний в клинической дифференциальной диагностике. При проведении патоморфологического исследования биоптатов обычно выявляются не только изменения в эпидермисе (такие как акантоз и сопутствующий паракератоз), но и в дерме: гипертрофия соединительной ткани и гипоплазия сальных желез. Кроме того, в дерме могут присутствовать фолликулярные абсцессы, содержащие нейтрофилы и неказеозные гранулемы [2].

Отмена тГКС приводит к отмене сосудосуживающего действия, вызывая стойкую вазодилатацию, которая отвечает за вспышку, наблюдаемую при рикошете после отмены тГКС. В литературе имеются данные о том, что вследствие многократного применения тГКС действие оксида азота (NO) ингибируется, что приводит к хронической вазоконстрикции. При отмене тГКС высвобождается эндотелиальный NO, вызывающий расширение кровеносных сосудов и последующую эритему. Эритема еще больше усугубляется тГКС-индуцированной атрофией, что приводит к отсутствию поддержки сосудистой системы [6].

Во-вторых, важную роль играет дисфункция стероидных рецепторов. Длительное применение тГКС приводит к десенситизации глюкокортикоидных рецепторов (ГКР) и их взаимодействию с минералокортикоидными рецепторами (МР), что усугубляет атрофические процессы. Блокада МР, например, местным спиронолактоном, в исследованиях демонстрировала способность предотвращать атрофию, индуцированную мощными тГКС [7].

В-третьих, индуцированная тГКС иммуносупрессия способствует колонизации кожи условно-патогенными микроорганизмами (такими как Demodex spp. и бактериями), которые выступают в роли суперантигенов. Резкая отмена тГКС приводит к выраженной воспалительной реакции на эти антигены [14; 4]. Кроме того, тГКС повышают экспрессию Toll-подобных рецепторов 2 типа (TLR2) в кератиноцитах, усиливая иммунный ответ на микробные стимулы и стресс (посредством выброса кортизола) [11].

Лечение СД остается сложной задачей и требует комплексного подхода, направленного на купирование синдрома отмены, восстановление барьерной функции кожи и подавление воспаления.

Тактика отмены тГКС. Существуют две основные стратегии: полная немедленная отмена или постепенное снижение потенции и частоты применения тГКС. Выбор тактики индивидуален и зависит от тяжести состояния. Резкая отмена часто приводит к тяжелому «феномену рикошета», что требует активной симптоматической терапии [14, 9].

Системная терапия. Назначение пероральных антибиотиков тетрациклинового ряда (докси-

циклин, миноциклин) в противовоспалительных дозах является золотым стандартом лечения благодаря их неантибактериальным эффектам – ингибированию матриксных металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов [4; 5]with no date or language restrictions Study selection, data extraction and risk of bias assessments were performed independently and in duplicate by two authors, in accordance with a prespecified protocol. Meta-analyses were performed and reported in accordance with PRISMA guidelines. Where meta-analysis was not possible, a narrative synthesis was performed and reported in accordance with SWiM guidelines. The certainty of evidence was assessed using the Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation approach. Eleven studies representing 733 participants were included. Oral tetracycline may improve physician-reported severity of POD from day 20 onwards (low certainty evidence. В рефрактерных случаях описан успешный опыт применения низких доз изотретиноина [10].

Местная терапия. Для купирования воспаления применяются следующие лекарственные средства: азелаиновая кислота, метронидазол, ивермектин, препараты серы [5;12]with no date or language restrictions Study selection, data extraction and risk of bias assessments were performed independently and in duplicate by two authors, in accordance with a prespecified protocol. Meta-analyses were performed and reported in accordance with PRISMA guidelines. Where meta-analysis was not possible, a narrative synthesis was performed and reported in accordance with SWiM guidelines. The certainty of evidence was assessed using the Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation approach. Eleven studies representing 733 participants were included. Oral tetracycline may improve physician-reported severity of POD from day 20 onwards (low certainty evidence. Однако ингибиторы кальциневрина (такролимус, пимекролимус), хотя и эффективны, могут сами вызывать раздражение и явления зависимости, схожие со стероидной [9].

В последние годы появляются данные об успешном применении новых методов:

Ботулинический токсин типа А: инъекции уменьшают эритему за счет подавления холинергической вазодилатации и высвобождения нейропептидов из чувствительных нервных окончаний [13].

Ингибиторы JAK (янус-киназ): описаны случаи эффективного применения аброцитиниба для купирования тяжелого воспаления при СД [15]a selective JAK1 inhibitor with a good safety profile, for steroid-induced rosacea.\n \n \n Results\n Abrocitinib treatment resulted in improved skin condition and lowered Dermatology Life Quality Index scores in each of the four patients. No discomfort was reported and no adverse effects were observed.\n \n \n Conclusion\n The JAK1 inhibitor abrocitinib is a promising potential treatment for steroid-induced rosacea.», «container-title»: «Frontiers in Medicine», «DOI»: «10.3389/fmed.2023.1239869», «ISSN»: «2296–858X», «journal Abbreviation»: «Front. Med.», «page»: «1239869», «source»: «DOI.org» (Crossref).

Плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP): процедуры PRP-мезотерапии показали положительные результаты в восстановлении кожи и уменьшении воспаления за счет действия факторов роста [3].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (например, спиронолактон для местного применения) и ингибиторы 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа (11β-HSD1) рассматриваются как перспективные средства для предотвращения стероидной атрофии и лечения СД в будущем [7, 1].

Заключение. Стероидный дерматит является ятрогенным состоянием, патогенез которого связан с комплексным воздействием тГКС на кожный барьер, местный иммунитет и стероидогенез. Лечение требует многокомпонентного подхода, включающего образовательную работу с пациентом, рациональную тактику отмены кортикостероидов, противовоспалительную терапию и методы, направленные на восстановление кожи. Перспективы лечения связаны с разработкой препаратов, таргетно воздействующих на патогенетические звенья СД, такие как антагонисты MP и ингибиторы 11β-HSD1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boudon S.M. Novel 11β-hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitors reduce cortisol levels in keratinocytes and improve dermal collagen content in human ex vivo skin after exposure to cortisone and UV // PLOS ONE. 2017. Vol. 12(2). P. e0171079.
2. Diehl K.L. Topical Steroid-Induced Perioral Dermatitis (TOP STRIPED): Case Report of a Man Who Developed Topical Steroid-Induced Rosacea-Like Dermatitis (TOP SIDE RED) / K.L. Diehl, P.R. Cohen – Text: direct // Cureus. 2021. Topical Steroid-Induced Perioral Dermatitis (TOP STRIPED).
3. Fan X. Successful Treatment of Corticosteroid-Induced Rosacea-Like Dermatitis with Platelet-Rich Plasma Mesotherapy: Report of Seven Cases // Dermatology and Therapy. 2021. Vol. 11. Successful Treatment of Corticosteroid-Induced Rosacea-Like Dermatitis with Platelet-Rich Plasma Mesotherapy. Vol. 2. P. 615–623.

4. Ghosh A. Topical corticosteroid addiction and phobia // Indian Journal of Dermatology. 2014. Vol. 59(5). P. 465.
5. Gray N.A. Pharmacological interventions for periorificial (perioral) dermatitis in children and adults: a systematic review // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2022. Vol. 36. Pharmacological interventions for periorificial (perioral) dermatitis in children and adults. Vol. 3. P. 380–390.
6. Lahiri K. Topical steroid damaged/dependent face (TSDF): An entity of cutaneous pharmacodependence / K. Lahiri, A. Coondoo – Text: direct // Indian Journal of Dermatology. 2016. Vol. 61. Topical steroid damaged/ dependent face (TSDF). Vol. 3. P. 265.
7. Maubec E. Topical Mineralocorticoid Receptor Blockade Limits Glucocorticoid-Induced Epidermal Atrophy in Human Skin // Journal of Investigative Dermatology. 2015. Vol. 135. № 7. – P. 1781–1789.
8. Niculet E., Bobeica C., Tatu A.L. Glucocorticoid-Induced Skin Atrophy: The Old and the New. – Text : direct // Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 2020. Vol. Volume 13. Glucocorticoid-Induced Skin Atrophy. P. 1041–1050.
9. Rapaport M.J., Rapaport V. The red skin syndromes: corticosteroid addiction and withdrawal – Text : direct // Expert Review of Dermatology. 2006. Vol. 1. The red skin syndromes. № 4. P. 547–561.
10. Rodriguez-Garijo, N. Recalcitrant granulomatous periorificial dermatitis with good response to low-dose oral isotretinoin // Pediatric Dermatology. 2019. Vol. 36(6). P. 980–981.
11. Shibata M. Glucocorticoids Enhance Toll-Like Receptor 2 Expression in Human Keratinocytes Stimulated with Propionibacterium acnes or Proinflammatory Cytokines // Journal of Investigative Dermatology. 2009. Vol. 129(2). P. 375–382.
12. Weber K., Thurmayr R., Meisinger A. A topical erythromycin preparation and oral tetracycline for the treatment of perioral dermatitis: a placebo-controlled trial. – Text: direct // Journal of Dermatological Treatment. 1993. Vol. 4. A topical erythromycin preparation and oral tetracycline for the treatment of perioral dermatitis. Vol. 2. P. 57–59.
13. Zhang H. Use of Botulinum Toxin in Treating Rosacea: A Systematic Review // Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 2021. Vol. Volume 14. Use of Botulinum Toxin in Treating Rosacea. P. 407–417.
14. Maskey A.R. Breaking the cycle: a comprehensive exploration of topical steroid addiction and withdrawal // Frontiers in Allergy. 2025. T. 6. Breaking the cycle. P. 1547923.
15. Xu B., Xu Z., Ye S., Sun H., Zhao B., Wu N. and Wu J. (2023) JAK1 inhibitor abrocitinib for the treatment of steroid-induced rosacea: case series. Front. Med. 10:1239869. doi: 10.3389/ fmed.2023.1239869.

ОБМЕН ОПЫТОМ

УДК: 616.379-00864:616.5:313.13

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ДЕРМАТОПАТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

У.А. МИРСАИДОВА

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

XULOSA

Tadqiqot natijalari 2-tip qandli diabetga chalingan bemorlarda dermatopatiyalar yuqori darajada uchrashini ko‘rsatdi. Eng ko‘p uchraydigan kasalliklar qatoriga psoriaz (41,4 %), atopik dermatit va terining infeksion kasalliklari (har biri 12,0 %) kiradi. Jinsiy farqlar – tekshiruvdan o‘tgan bemorlar orasida ayollar soni ko‘proq bo‘lishiga qaramay, psoriaz asosan erkaklarda, ayniqsa 45–59 yosh oralig‘ida ko‘proq kuzatildi. Ayollarda esa dermatologik buzilishlarning spektri kengroq edi. Qandli diabetning 10 yildan ortiq davom etishi teri kasalliklari chastotasi va xilma-xilligining oshishiga olib keldi, ayniqsa psoriaz, infeksion va pufakchali shikastlanishlar hisobiga bu holat yuzaga kelishi mumkin. Bu esa metabolik va tomir o‘zgarishlarining teri holatiga kuchayib boruvchi ta’sirini ko‘rsatadi.

Kalit so‘zlar: qandli diabet, metabolizm, dermatopatiyalar, glikemiya.

SUMMARY

The study revealed a high prevalence of dermatopathies among patients with type 2 diabetes mellitus, with psoriasis (41,4 %), atopic dermatitis, and infectious skin diseases (each 12,0 %) being the most common. Gender differences were observed: despite the predominance of women among the examined patients, psoriasis was more frequent in men, particularly between 45 and 59 years of age, whereas women exhibited a broader spectrum of dermatological disorders. Long-term diabetes (over 10 years) was associated with an increased frequency and variety of skin diseases, especially psoriasis, infectious, and vesicular lesions, indicating the progressive impact of metabolic and vascular disturbances on skin condition.

Keywords: diabetes mellitus, metabolism, dermatopathies, glycemia.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ДЕРМАТОПАТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

У.А. Мирсаидова

Исследование выявило высокую распространённость дерматопатий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, среди которых доминируют псориаз (41,4 %), атопический дерматит и инфекционные кожные заболевания (по 12,0 %). Установлено гендерное различие: несмотря на преобладание женщин среди обследованных, псориаз чаще встречался у мужчин, главным образом в возрасте 45–59 лет, тогда как у женщин наблюдался более разнообразный спектр дерматологических нарушений. Длительное течение диабета (более 10 лет) сопровождалось увеличением частоты и вариативности кожных заболеваний, особенно псориаза, инфекционных и пузырных поражений, что свидетельствует о прогрессирующем влиянии метаболических и сосудистых нарушений на состояние кожи.

Ключевые слова: сахарный диабет, метаболизм, дерматопатии, гликемия.

На сегодняшний сахарный диабет является глобальной проблемой здравоохранения из-за его растущей распространенности и широкого спектра системных и локальных осложнений, связанных с заболеванием. По данным литературы кожные заболевания затрагивают

от 30 до 82 % людей с диабетом наиболее частыми проблемами кожи были кожные инфекции (47,5 %), ксероз (26,4 %) и воспалительные заболевания кожи (20,7 %) [7, 9, 11].

Нарушения в выработке инсулина и повышение уровня глюкозы в крови приводят к метаболическим, сосудистым, неврологическим и иммунным нарушениям. Кожа, подверженная метаболическим нарушениям и хроническим дегенеративным осложнениям диабета, изменения липидного профиля и гликозилирования белков, а также их отложение приводят к кожным проявлениям у пациентов с диабетом [5, 6, 10].

Структура и частота дерматопатий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа могут различаться в зависимости от пола, возраста, продолжительности заболевания и региональных особенностей, что подчеркивает необходимость проведения целенаправленных сравнительных исследований.

В связи с этим, анализ структуры дерматопатий у больных СД 2 является важным направлением клинико-эпидемиологических исследований, позволяющим более точно определить взаимосвязи между метаболическими нарушениями и кожными проявлениями, а также обосновать необходимость междисциплинарного подхода в уходе за данной группой пациентов.

Цель исследования. Изучение частоты и структуры дерматологических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы исследования. Настоящее исследование выполнено в рамках ретроспективного анализа историй болезни и амбулаторных карт пациентов, обратившихся за специализированной помощью в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии с мая 2022 по май 2024 года. Первоначальная выборка включала 5419 пациентов, обратившихся на консультацию к врачу-эндокринологу. На первом этапе проведен анализ 3491 случаев с учётом наличия подтверждённой эндокринной патологии.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; подтверждённая эндокринная патология; длительность эндокринного заболевания >3 лет; дерматологической патологии менее 5 лет; отсутствие тяжёлой соматической или психической патологии, препятствующей оценке кожного статуса. Критерии исключения: наличие у пациента более одного эндокринного диагноза, а также наличие более одного дерматологического диагноза. Для обеспечения точности анализа и корректности статистической обработки данных дерматологические заболевания рассматривались как вторичные, взаимоисключающие исходы.

В качестве дерматопатий учитывались: псориаз, витилиго, атопический дерматит, заболевания волос и сальных желез, инфекционные заболевания кожи, патологии соединительной ткани и иммунной системы, лихеноидные и зудящие дерматозы, пузырные и аллергодерматозы, а также специфические кожные проявления, например, атрофические стрии при синдроме Кушинга.

Статистический анализ включал: описание частот в виде абсолютных значений (n) и процентов (%); расчёт отношения шансов (ОШ) с определением 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

Оценку статистической значимости различий между группами подтверждали с использованием критерия χ^2 Пирсона, при уровне $p < 0,05$. Все расчёты выполнялись с использованием программы Microsoft Excel и MedCalc версия 18.5.

Результаты. После детального анализа в окончательную выборку вошли 803 пациента, данные которых были подвергнуты детальному ретроспективному анализу.

В общей выборке доля пациентов с СД 2 типа составила 16,6 % (133 пациентов), при этом большинство (66,9 %) находились в стадии декомпенсации, а треть (33,1 %) – в стадии субкомпенсации.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа, доминирующим дерматологическим заболеванием является псориаз, выявленный у 55 (41,4 %) человек (рис. 1).



Рис. 1. **Тепловая карта ассоциации дерматопатий с сахарным диабетом 2 типа. Цветовая шкала на карте отражает уровень распространённости кожных заболеваний**

Существенно реже регистрировались атопический дерматит (16; 12,0 %), инфекционные заболевания кожи (16; 12,0 %) и витилиго (11; 8,3 %). С одинаковой частотой встречались болезни волос и сальных желез и заболевания соединительной ткани и иммунной системы (по 6; 4,5 %), пузырные дерматозы и сосудистые поражения кожи (по 5; 3,8 %), а также аллергодерматозы (4; 3,0 %). Доля остальных нозологий не превышала 3 %.

Далее мы изучали частоту дерматопатий в зависимости от возраста, пола и длительности СД 2 типа.

Возраст пациентов с СД 2 типа (n = 133) варьировал от 45 до 74 лет (в среднем 58,2±6,4 года), длительность заболевания – от 10 до 38 лет (в среднем 15,9±5,1 года). В группе с СД 2 типа также как и при ожирении отмечалось достоверное преобладание женщин (65,4 % против 34,5 %; ОШ 3,58; 95 % ДИ 2,16–5,93; p <0,001) (рис. 2).

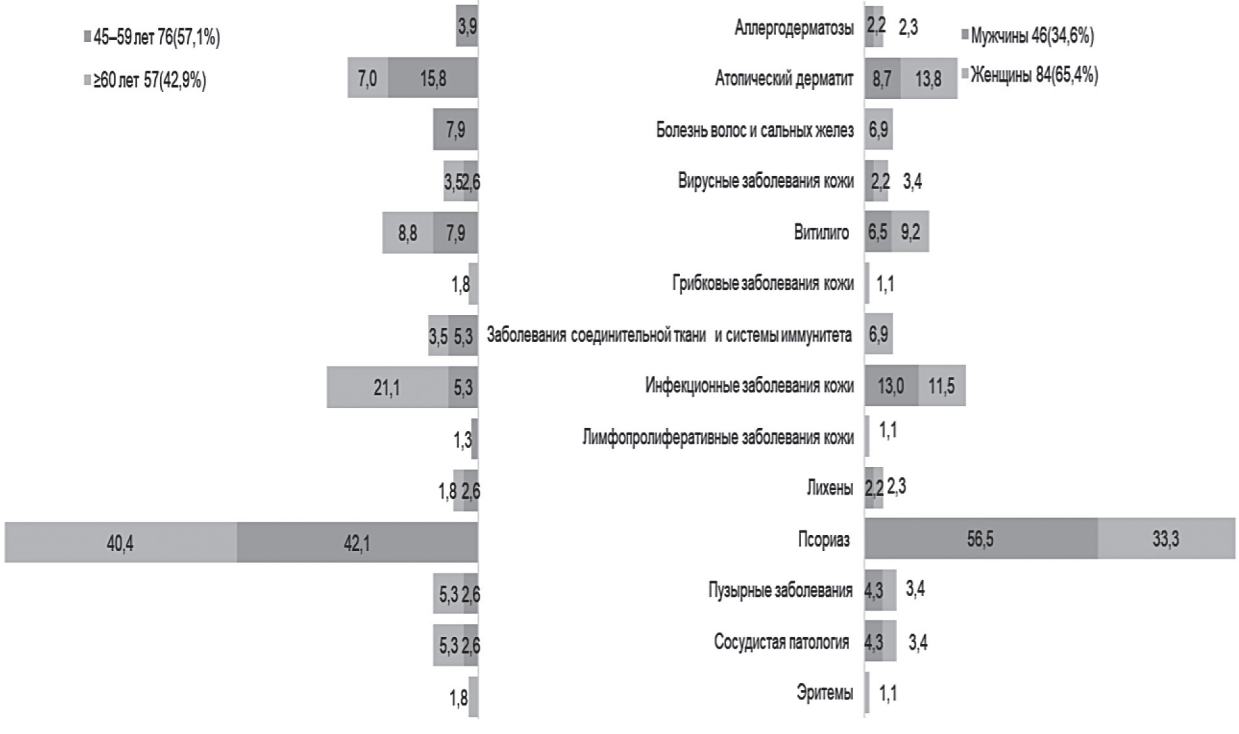


Рис. 2. **Гендерные и возрастные особенности распространённости дерматопатий у пациентов с СД 2 типа**

При анализе структуры дерматопатий выявлено, что у мужчин чаще встречались псориаз (56,5 % против 33,3 %; ОШ 2,47; 95 %ДИ 1,81–5,15; p = 0,02) и инфекционные заболевания кожи (13,0 % против 11,5 %; ОШ1,11; 95 %ДИ 0,38–3,28; p = 0,85), при этом значимое различие отмечалось только для псориаза.

У женщин чаще регистрировались атопический дерматит (13,8 % против 8,7 %; ОШ1,75; 95 %ДИ 0,53–5,78; p = 0,35) и витилиго (9,2 % против 6,5 %; ОШ1,51; 95 %ДИ 0,38–5,99; p = 0,56), однако различия не достигали статистической значимости. Только среди женщин выявлялись болезни волос и сальных желез (6,9 %), заболевания соединительной ткани и иммунной системы (6,9 %), грибковые и лимфопролиферативные заболевания, а также эритемы (по 1,1 %).

С возрастом спектр дерматопатий несколько изменялся: инфекционные заболевания кожи значительно чаще выявлялись у больных ≥60 лет (21,1 % против 5,3 %; ОШ4,80; 95 %ДИ 1,46–15,8; p = 0,006), тогда как псориаз (42,1 % против 40,4 %; ОШ1,08; 95 %ДИ 0,54–2,16; p = 0,84) и атопический дерматит (15,8 % против 7,0 %; ОШ2,48; 95 %ДИ 0,76–8,16; p = 0,12) чаще встречались в возрасте 45–59 лет.

Если рассматривать гендерно-возрастные аспекты дерматопатий у пациентов с СД 2 типа, то псориаз достоверно чаще встречался у мужчин в возрасте 45–59 лет, по сравнению с женщинами той же возрастной категории (60,0 % против 33,3 %; ОШ 3,0; 95 %ДИ1,12-8,07; p = 0,03).

У женщин, независимо от возраста, спектр дерматологических заболеваний был более разнообразным, чем у мужчин, что, вероятно, связано с гормональными изменениями в период менопаузы.

По длительности заболевания пациенты с СД 2 типа были разделены на группы: 5–10 лет и >10 лет (Таблица).

Таблица

Частота дерматопатий в зависимости от длительности СД 2 типа

Показатели	5–10 лет, *n* = 14		>10 лет, *n* = 119	
	n	**%**	***n***	**%**
Аллергодерматозы			3	2,5
Атопический дерматит	4	28,6	12	10,1
Болезнь волос и сальных желез	1	7,1	5	4,2
Вирусные заболевания кожи	2	14,3	2	1,7
Витилиго	2	14,3	9	7,6
Грибковые заболевания кожи			1	0,8
Заболевания соединительной ткани и системы иммунитета	1	7,1	5	4,2
Инфекционные заболевания кожи			16	13,4
Лимфопролиферативные заболевания кожи			1	0,8
Лихены	1	7,1	2	1,7
Псориаз	1	7,1	54	45,4
Пузырные заболевания			5	4,2
Сосудистая патология	2	14,3	3	2,5
Эритемы			1	0,8

Дерматопатии в целом чаще регистрировались при длительности СД 2 типа более 10 лет.

Так, псориаз (45,4 %), инфекционные (13,4 %) и пузырные заболевания (4,2 %) и аллергодерматозы (2,5 %) отмечались исключительно в этой категории. Единственный случай псориаза зафиксирован у женщины 56 лет с длительностью диабета 10 лет.

У пациентов с длительностью заболевания 5–10 лет встречались атопический дерматит (28,6 %), витилиго (14,3 %), сосудистые патологии (14,3 %) и вирусные инфекции кожи (14,3 %).

Таким образом, для группы пациентов с СД 2 типа характерно значимое преобладание женщин, однако псориаз достоверно чаще встречался у мужчин, особенно в возрасте 45–59 лет; у женщин спектр дерматопатий шире, включая заболевания волос, сальных желез и соединительной ткани, что может быть связано с гормональными изменениями, сопровождающими менопаузу; при длительности СД 2 типа более 10 лет частота и разнообразие дерматопатий возрастают, причём псориаз, инфекционные и пузырные заболевания кожи регистрировались преимущественно в этой категории.

В группах с ожирением и СД 2 типа выявлены общие черты:

- достоверное преобладание женщин;
- более широкий спектр дерматопатий у женщин, что может быть связано с гормональными изменениями и особенностями иммунного ответа;
- нарастание частоты и разнообразия кожных заболеваний с увеличением длительности основной патологии.

При этом для мужчин характерна более высокая распространённость псориаза, особенно в среднем возрасте, тогда как для женщин – полиморфизм дерматологических проявлений. Эти наблюдения подчёркивают роль эндокринно-метаболических нарушений в формировании кожных заболеваний.

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа наиболее частыми дерматологическими заболеваниями являются псориаз, атопический дерматит и инфекционные поражения кожи.

Эти данные подтверждают, что хронические метаболические и воспалительные нарушения, характерные для диабета, играют ключевую роль в развитии кожных изменений. Известно, что гипергликемия и инсулинорезистентность сопровождаются активацией провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6, IL-1β), нарушением микроциркуляции и окислительным стрессом, что приводит к повреждению клеток кожи и снижению её барьерной функции [1, 4, 8].

Наблюдаемая высокая частота псориаза у пациентов с СД 2 типа соответствует современными представлениям о взаимосвязи метаболических и аутоиммунных нарушений через единый воспалительный механизм. Повышенные уровни глюкозы и продуктов гликирования активируют каскад NF-κB и способствуют гиперпролиферации кератиноцитов, что патогенетически перекликается с псориатическим воспалением [3].

У мужчин псориаз выявлялся достоверно чаще, что может быть связано с более выраженной инсулинорезистентностью, повышенным уровнем андрогенов и особенностями липидного обмена.

У женщин спектр дерматопатий был более разнообразным, включая поражения волос, сальных желёз и соединительной ткани. Вероятно, это отражает влияние гормональных изменений в пери- и постменопаузе, при которых снижается уровень эстрогенов, изменяется микроциркуля-

ция и повышается склонность к воспалительным и аутоиммунным реакциям.

Так, Sabah Abdulridha Budair A. et al. [9] выявлено, что у женщин с СД 2 типа поражения кожи возникали чаще, чем у мужчин (77,3 % против 64,1 %; p = 0,007). Длительность СД имела существенное влияние на развитие поражений кожи (p = 0,001).

Лица с продолжительностью СД 10 лет и более были подвержены развитию дерматопатий, чем с длительностью заболевания менее 10 лет (88,0 % против 64,6 %; p = 0,002). Установлено также, что женский пол, большая продолжительность диабета и худший контроль гликемии приводили к более частым осложнениям кожи, связанным с диабетом.

Имеются сообщения, что большинство случаев были связаны с кожными проявлениями у пациентов 40 лет (27 %) и 50 лет (33 %), преимущественно мужчин. [10].

Нарастание частоты и полиморфизма кожных заболеваний при длительности диабета более 10 лет подчёркивает значение кумулятивных метаболических и сосудистых нарушений. Хроническая гипергликемия приводит к гликозилированию структурных белков дермы и базальных мембран сосудов, формируя микрососудистые изменения и нарушая питание тканей. Это создаёт условия для развития инфекционных, пузырных и трофических поражений кожи [2].

Таким образом, полученные данные подтверждают тесную взаимосвязь между эндокринно-метаболическими нарушениями и развитием дерматопатий. Сочетание сахарного диабета 2 типа с кожными проявлениями требует междисциплинарного подхода, включающего не только коррекцию гликемии, но и регулярное дерматологическое наблюдение. Ранняя диагностика и лечение кожных проявлений могут рассматриваться как важная часть профилактики осложнений и улучшения качества жизни пациентов с диабетом.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа наиболее распространёнными дерматопатиями являются псориаз (41,4 %), атопический дерматит (12,0 %) и инфекционные заболевания кожи (12,0 %).

2. Среди обследованных пациентов отмечено достоверное преобладание женщин (65,4 %), однако псориаз чаще встречался у мужчин, особенно в возрасте 45–59 лет. У женщин наблюдался более широкий спектр дерматопатий (атопический дерматит, витилиго, заболевания волос, сальных желез и соединительной ткани).

3. При длительности сахарного диабета более 10 лет частота и полиморфизм кожных заболеваний значительно возрастали, особенно за счёт псориаза, инфекционных и пузырных поражений, что указывает на кумулятивное действие метаболических и сосудистых нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний. Вопр. питания. 2017. № 86(2). С. 5–13.
2. Жариков А.Ю., Щекочихина Р.О. Диабетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему. Бюллетень медицинской науки. 2018. № 2(10). С. 24–31.
3. Купцова Д.Г., Петричук С.В., Мурашкин Н.Н. и др. Активность ядерного фактора транскрипции кВ в популяциях лимфоцитов у детей с псориазом. Вестник РГМУ. 2022. № 2. С. 30–38. doi.10.24075/brsmu.2022.012.
4. Рашидова М.А., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Роль некоторых цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-22, ФНО-А) в генезе ожирения. Современные проблемы науки и образования. 2022. № 6-2. doi.org/10.17513/spno.32339
5. Boza J., Trindade E., Peruzzo J. et al. Skin manifestations of obesity: a comparative study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012. Vol. 26(10). P. 1220–1223. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04265.x.
6. Debnath M., Agrawal S., Agrawal A., Dubey G. Metaflammatory responses during obesity: Pathomechanism and treatment. Obes Res Clin Pract. 2016. Vol. 10(2). P. 103-113. doi: 10.1016/j.orcp.2015.10.012.
7. Duff M., Demidova O., Blackburn S., Shubrook J. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. Clin Diabetes. 2015. Vol. 33(1). P. 40–48. doi: 10.2337/diaclin.33.1.40.
8. Popko K., Gorska E., Stelmaszczyk-Emmel A. et al. Proinflammatory cytokines Il-6 and TNF-α and the development of inflammation in obese subjects. Eur J Med Res. 2010; 15 Suppl 2(Suppl 2): 120–122. doi: 10.1186/2047–783x-15-s2–120.
9. Sabah Abdulridha Budair A., Ismail Al Hamdi K., Ali Mansour A. Non-Infectious Dermatological Manifestations among Patients with Diabetes Mellitus in Basrah, Iraq. Arch Razi Inst. 2022. Vol. 77(1). P. 467–475. doi: 10.22092/ARI. 2021.356588.1874.
10. Salari N., Hosseinian-Far A., Hosseinian-Far M. et al. Evaluation of skin lesions in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. J Diabetes Metab Disord. 2020. Vol. 19(2). P. 1909–1916. doi: 10.1007/s40200-020-00629-7.
11. Tirmizi S., Zulfiqar M., Moosa E. et al. Association of Dermatological Manifestations in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Respect to Duration of Diabetes. Cureus. 2025. Vol. 17(7): e88681. doi: 10.7759/cureus.88681.

УДК:616-056.52:616.5:313.13

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ДЕРМАТОПАТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

У.А. МИРСАИДОВА

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

XULOSA

Tadqiqot shuni ko‘rsatdiki, semizlik yuqori darajadagi dermatologik komorbidlik bilan bog‘liq: tekshiruvdan o‘tgan asosan I–II daraja semizligi mavjud bo’lgan bemorlarning 38,7 % ida teri kasalliklari aniqlangan. Semizlik bilan og‘rigan shaxslarda teri kasalliklari orasida yallig‘lanish-autoimmun dermatozlar ustun bo‘lib, eng ko‘p uchraydiganlari psoriaz (36,3 %), atopik dermatit (19,3 %) va vitiligo (12,3 %) bo‘lgan. Ayollar umumiy holda dermatopatiyalar bilan ko‘proq kasallangan (59,5 %), biroq psoriaz, atopik dermatit va vitiligo erkaklar orasida ko‘proq uchrashi kuzatilgan, bu esa gormon va sitokin profillariga bog‘liq bo‘lishi mumkin. Yosh va kasallik davomiyligi muhim omillar hisoblanadi: 60 yoshdan katta bemorlarda psoriaz va vitiligo ko‘proq aniqlangan, semizlik davomiyligi 10 yildan ortiq bo‘lganlarda esa kam uchraydigan dermatopatiyalar spektri kengaygan (lihenlar, tomir kasalliklari va allergik dermatozlar). Ushbu natijalar semizlik bilan og‘rigan bemorlarni boshqarishda ko‘p sohalararo yondashuv zarurligini va metabolik buzilishlarga ega shaxslarni kuzatish dasturlariga dermatologik skriningni kiritish lozimligini ko‘rsatadi.

Kalit so‘zlar: semizlik, dermatopatiyalar, metabolik buzilishlar, teri skriningi.

SUMMARY

The study demonstrated that obesity is associated with a high level of dermatological comorbidity: skin diseases were identified in 38,7 % of examined patients, predominantly in those with grade I–II obesity. Among dermatopathies in obese individuals, inflammatory-autoimmune skin disorders were predominant, with psoriasis (36,3 %), atopic dermatitis (19,3 %), and vitiligo (12,3 %) being the most common. Women were more frequently affected by dermatopathies overall (59,5 %); however, psoriasis, atopic dermatitis, and vitiligo showed a tendency toward higher prevalence in men, possibly related to hormonal and cytokine profile differences. Age and disease duration were significant factors: psoriasis and vitiligo were more common in patients over 60 years, while a longer duration of obesity (>10 years) was associated with a broader spectrum of rare dermatopathies, including lichen, vascular lesions, and allergic dermatoses. These findings highlight the need for a multidisciplinary approach in managing patients with obesity and the inclusion of dermatological screening in monitoring programs for individuals with metabolic disorders.

Keywords: obesity, dermatopathies, metabolic disorders, skin screening.

РЕЗЮМЕ

Исследование показало, что ожирение сопровождается высокой дерматологической коморбидностью: кожные заболевания выявлены у 38,7 % обследованных пациентов, преимущественно при I–II степени ожирения. В структуре дерматопатий у лиц с ожирением преобладали воспалительно-аутоиммунные заболевания кожи, среди которых ведущие позиции занимали псориаз (36,3 %), атопический дерматит (19,3 %) и витилиго (12,3 %). Женщины чаще страдали дерматопатиями в целом (59,5 %), однако псориаз, атопический дерматит и витилиго имели тенденцию к большей распространённости среди мужчин, что может быть связано с особенностями гормонального и цитокинового профиля. Возраст и длительность заболевания оказались значимыми факторами: у пациентов старше 60 лет чаще выявлялись псориаз и витилиго, а при длительности ожирения более 10 лет наблюдалось расширение спектра редких дерматопатий, включая лихены, сосудистые поражения и аллергодерматозы. Полученные данные подтверждают необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациентов с ожирением и включения дерматологического скрининга в программы наблюдения лиц с метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: ожирение, дерматопатии, метаболические нарушения, скрининг кожи.

На сегодняшний день ожирение рассматривается как одна из основных угроз глобальному здоровью в связи с его стремительным ростом во всём мире. Заболевание является не только фактором риска сердечно-сосудистых, эндокринных и метаболических нарушений, но и оказывает выраженное влияние на кожу – орган, чутко реагирующий на системные метаболические и воспалительные сдвиги. По данным литературы, до 60–70 % пациентов с ожирением имеют различные дерматологические проявления [5, 8].

Ожирение представляет собой системный патологический процесс, негативно воздействующий на все структурные элементы кожи, включая эпидермис, дерму и подкожную жировую клетчатку. Частота кожных заболеваний у больных с ожирением в 2–5 раз выше, чем у лиц с нормальной массой тела [3]. Хроническое воспаление и окислительный стресс, сопровождающие ожирение, формируют метаболическую воспалительную реакцию, которая вовлекает жировую ткань и иммунные клетки, способствуя развитию инсулинорезистентности и связанных с ней дерматопатий – псориаза, атопического дерматита, витилиго и др. [4, 6].

Однако структура и частота дерматопатий у пациентов с ожирением могут варьировать в зависимости от пола, возраста, длительности эндокринной патологии и региональных факторов, что требует проведения целенаправленных сравнительных исследований.

В этой связи сравнительный анализ структуры дерматопатий у пациентов с ожирением является актуальным направлением клинико-эпидемиологических исследований, позволяющим уточнить характер взаимосвязей между метаболическими нарушениями и кожными проявлениями и обосновать необходимость междисциплинарного подхода к ведению данной категории пациентов.

Цель исследования. Изучение частоты и структуры дерматологических заболеваний у пациентов с ожирением

Материал и методы исследования. Настоящее исследование выполнено в рамках ретроспективного анализа историй болезни и амбулаторных карт пациентов, обратившихся за специализированной помощью в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии с мая 2022 по май 2024 года. Первоначальная выборка включала 5419 пациентов, обратившихся на консультацию к врачу-эндокринологу. На первом этапе проведен анализ 3491 случаев с учётом наличия подтверждённой эндокринной патологии.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; подтверждённая эндокринная патология; длительность эндокринного заболевания >3 лет; дерматологической патологии менее 5 лет; отсутствие тяжёлой соматической или психической патологии, препятствующей оценке кожного статуса. Критерии исключения: наличие у пациента более одного эндокринного диагноза, а также наличие более одного дерматологического диагноза. Для обеспечения точности анализа и корректности статистической обработки данных дерматологические заболевания рассматривались как вторичные, взаимоисключающие исходы.

В качестве дерматопатий учитывались: псориаз, витилиго, атопический дерматит, заболевания волос и сальных желез, инфекционные заболевания кожи, патологии соединительной ткани и иммунной системы, лихеноидные и зудящие дерматозы, пузырные и аллергодерматозы, а также специфические кожные проявления, например, атрофические стрии при синдроме Кушинга.

Статистический анализ включал: описание частот в виде абсолютных значений (n) и процентов (%); расчёт отношения шансов (ОШ) с определением 95% доверительного интервала (95 % ДИ).

Оценку статистической значимости различий между группами подтверждали с использованием критерия χ^2 Пирсона, при уровне $p < 0,05$. Все расчёты выполнялись с использованием программы Microsoft Excel и MedCalc версия 18.5.

Результаты. После детального анализа в окончательную выборку вошли 803 пациента, данные которых были подвергнуты детальному ретроспективному анализу. Проведенный анализ показал, что более трети (311–38,7 %) пациентов страдали ожирением, преимущественно I (69,5 %) и II (28,9 %) степени.

Среди пациентов с ожирением лидирующее место занимает псориаз, выявленный более чем у трети (113; 36,3 %) обследованных (рис. 1).



Рис. 1. **Тепловая карта ассоциации дерматопатий с ожирением. Цветовая шкала на карте отражает уровень распространённости кожных заболеваний**

На втором и третьем местах, с заметным отрывом, расположились атопический дерматит (60; 19,3 %) и витилиго (39; 12,3 %). Высокая частота витилиго у пациентов с ожирением, вероятно, обусловлена сопутствующими нарушениями углеводного обмена: у 31,2 % отмечена инсулинорезистентность, у 3,2 % – предиабет.

Далее по распространённости следуют вирусные и инфекционные заболевания кожи (25; 8,0 %), болезни волос и сальных желез (17; 5,5 %), а также заболевания соединительной ткани и иммунной системы (13; 4,2 %). Доля остальных нозологий не превышала 3%.

Далее мы изучали частоту дерматопатий в зависимости от возраста, пола и длительности ожирения.

Возраст варьировал от 47 до 74 лет (в среднем 60,6±6,2 года), длительность заболевания – от 10 до 42 лет (в среднем 16,6±6,1 года), при этом отмечено значимое преобладание женщин (59,5 % против 40,5 %; ОШ 2,16; 95 % ДИ 1,57–2,97; p<0,001) (рис. 2).

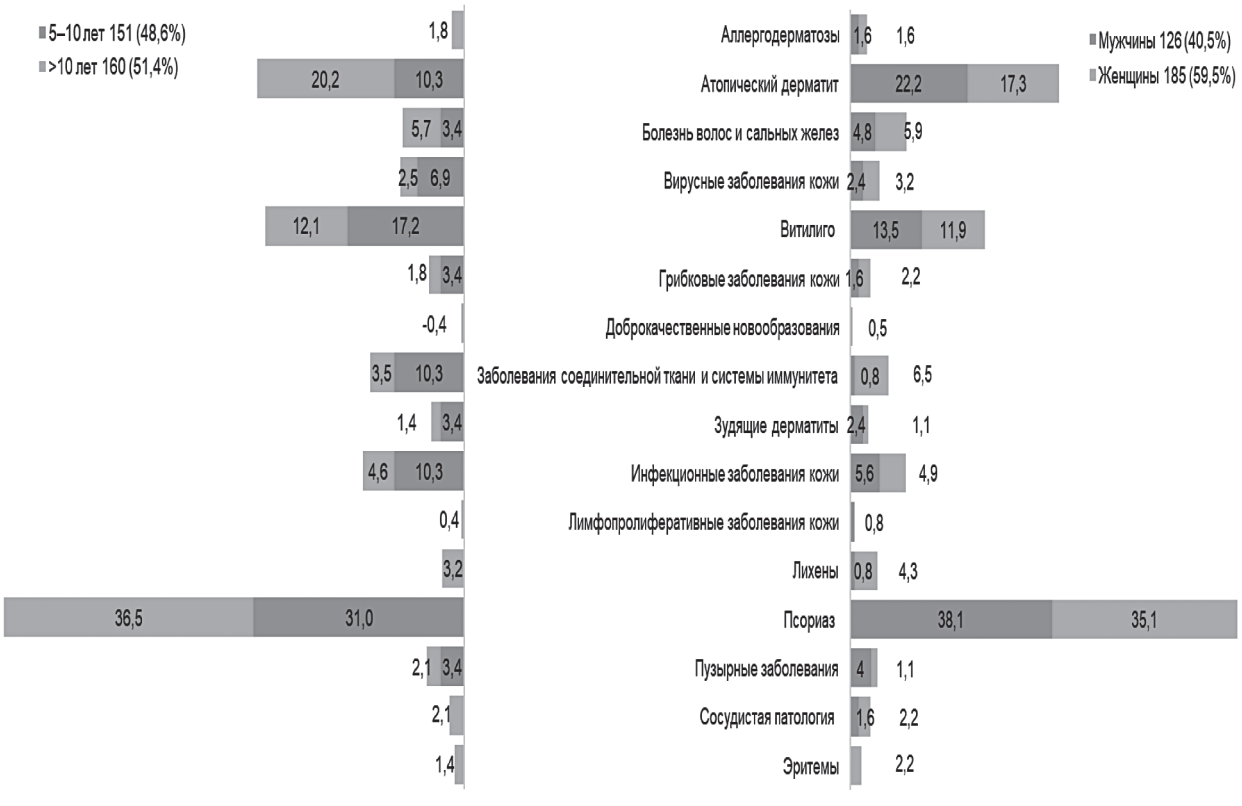


Рис. 2. **Гендерные и возрастные особенности распространённости дерматопатий у пациентов с ожирением**.

По частоте встречаемости псориаз (38,1% против 35,1%; ОШ 1,14; 95% ДИ 0,71–1,82; p=0,60), атопический дерматит (22,2% против 17,3%; ОШ 1,37; 95% ДИ 0,78–2,41; p=0,28) и витилиго (13,5% против 11,9%; ОШ 1,16; 95% ДИ 0,59–2,28; p=0,68) чаще наблюдались у мужчин, хотя различия не достигали статистической значимости.

Заболевания соединительной ткани и иммунной системы (в основном склеродермия) существенно чаще регистрировались у женщин (6,5% против 0,8%; χ^2=6,07; p=0,01).

С учётом возрастных аспектов распространённости дерматопатий установлено, что в группе пациентов с ожирением преобладали лица старше 45 лет и с длительностью заболевания более 5 лет.

Это подтверждает роль возрастных факторов и хронизации патологического процесса, что соответствует особенностям патогенеза данных эндокринных заболеваний.

Пациенты были разделены на две возрастные категории: 45–59 лет и ≥60 лет. Атопический дерматит чаще встречался у пациентов 45–59 лет (22,5% против 16,3%; ОШ 1,50; 95% ДИ 0,85–2,64; p=0,16), достоверно чаще – среди мужчин (32,3% против 15,7%; ОШ 2,55; 95% ДИ 1,17–5,57; p=0,02). Витилиго (15,6% против 9,3%; ОШ 1,81; 95% ДИ 0,90–3,64; p=0,09) и псориаз (38,1% против 34,4%; ОШ 1,17; 95% ДИ 0,74–1,86; p=0,50) чаще регистрировались у пациентов старше 60 лет.

Вирусные и инфекционные заболевания кожи, лихены, сосудистая патология и иммунные заболевания среди мужчин 45–59 лет встречались лишь в единичных случаях; грибковые поражения кожи (3,4%) и эритемы (2,2%) регистрировались только у женщин этой категории.

В возрастной категории ≥60 лет у женщин чаще выявлялись псориаз (38,5% против 37,5%; ОШ 1,05; 95% ДИ 0,55–2,01; p=0,90) и атопический дерматит (18,8% против 12,5%; ОШ 1,62;

95% ДИ 0,66–3,98; p=0,29), а витилиго преобладало у мужчин (20,3% против 12,5%; ОШ 1,78; 95% ДИ 0,76–4,21; p=0,18). Аллергодерматозы (2,1%), склеродермия (5,2%), лихены (4,2%) и эритемы (2,1%) в данной возрастной группе выявлялись только у женщин.

По длительности заболевания группы были разделены на две категории: 5–10 лет и >10 лет (таблица).

Дерматопатии в целом чаще выявлялись при длительности ожирения более 10 лет. Так, лихены (3,2%), сосудистая патология (2,1%), аллергодерматозы (1,8%) и эритемы (1,4%) отмечались исключительно в этой группе.

Таблица

Частота дерматопатий в зависимости от длительности ожирения

Показатели	5–10 лет, n=29		>10 лет, n=282	
Аллергодерматозы			5	1,8
Атопический дерматит	3	10,3	57	20,2
Болезнь волос и сальных желез	1	3,4	16	5,7
Вирусные заболевания кожи	2	6,9	7	2,5
Витилиго	5	17,2	34	12,1
Грибковые заболевания кожи	1	3,4	5	1,8
Доброкачественные новообразования			1	0,4
Заболевания соединительной ткани и системы иммунитета	3	10,3	10	3,5
Зудящие дерматиты	1	3,4	4	1,4
Инфекционные заболевания кожи	3	10,3	13	4,6
Лимфопролиферативные заболевания кожи			1	0,4
Лихены			9	3,2
Псориаз	9	31,0	104	36,9
Пузырные заболевания	1	3,4	6	2,1
Сосудистая патология			6	2,1
Эритемы			4	1,4

Однако различий по частоте наиболее распространённых дерматопатий не получено: псориаз (36,9 % против 31,0 %; ОШ 1,30; 95 % ДИ 0,57–2,96; p = 0,53), витилиго (17,2 % против 12,1 %; ОШ 1,52; 95 % ДИ 0,54–4,25; p = 0,42) и атопического дерматита (20,2 % против 10,3 %; ОШ 2,20; 95 % ДИ 0,64–7,51; p = 0,20).

Таким образом, в группе с ожирением дерматопатии чаще встречались у женщин, однако псориаз, атопический дерматит и витилиго имели тенденцию к более высокой распространённости среди мужчин; возраст и длительность эндокринной патологии оказывали влияние на структуру дерматопатий;

у пациентов старше 60 лет чаще встречались псориаз и витилиго, тогда как атопический дерматит был более характерен для мужчин 45–59 лет;

длительность ожирения свыше 10 лет ассоциировалась с появлением более редких форм дерматопатий (лихены, сосудистая патология, аллергодерматозы, эритемы), однако достоверных различий по частоте ведущих заболеваний (псориаз, витилиго, атопический дерматит) не выявлено.

Обсуждение. Полученные результаты подтверждают, что ожирение сопровождается высоким уровнем дерматологической коморбидности, так частота дерматопатий в нашем исследовании составила 38,7%. В исследовании Boza J. et al. [4] частота дерматологических заболеваний варьировала в широком диапазоне: от 11,8 до 68,4 %. Darlenski R. et al. [5] отмечают, что у большинства (60–70 %) пациентов с ожирением выявляются кожные проявления, что указывает на связь между этими состояниями и подтверждает роль системного метаболического воспаления.

Структура дерматопатий, выявленная в исследовании, демонстрирует доминирование воспалительно-аутоиммунных процессов. Преобладание псориаза (36,3 %) согласуется с литературными данными, указывающими на ключевую роль TNF-α и IL-6 в механизмах инсулинорезистентности и гиперкератоза [3, 6, 7, 10].

В изученной популяции среди пациентов с ожирением преобладали женщины (59,5 %) с дерматопатиями в возрастном диапазоне от 47 до 74 лет. Однако если рассматривать в разрезе типа дерматозов, мужчины преобладали среди пациентов с псориазом, атопическим дерматитом и витилиго.

По данным Меликовой Н.И. [2] в Республике Узбекистан псориазом чаще страдают мужчины, однако среди женщин присутствуют выраженные тенденции к росту особенно в молодых возрастных группах. Автор отмечает, что согласно прогнозу, распространённость псориаза в республике к 2025 году увеличится, особенно в возрастных группах 40–49 лет и 65 лет и старше.

Wang X. et al. [9] в поперечном исследовании наблюдали, что у мужчин псориаз протекал тяжелее, чем у женщин.

Преобладание псориаза (38,1 %) и витилиго (15,6 %) у лиц старше 60 лет, возможно может быть, связано с феноменом хронического низкоинтенсивного воспаления, сопутствующего старению.

Хроническое низкоинтенсивное воспаление рассматривается в качестве акселератора биологического старения, поскольку сопровождается повышением выработки провоспалительных медиаторов (TNF-α и IL-6, С-реактивного белка и др.) и может рассматриваться в качестве фактора риска метаболического синдрома, псориаза и других хронических заболеваний [1, 11].

Атопический дерматит чаще встречался у пациентов 45–59 лет (22,5 %), преимущественно мужчин (32,3 %) возможно это связано с влиянием как гормональных, так и стрессовых факторов.

Расширение спектра кожных патологий при длительном (>10 лет) течении ожирения подтверждает роль хронического метаболического воспаления и оксидативного стресса в прогрессировании дерматопатий. Появление сосудистых и лихеноидных форм можно рассматривать как маркеры «декомпенсированного» течения ожирения.

Выявленные закономерности подтверждают концепцию, что хроническое воспаление, развивающееся при ожирении, формирует благоприятный фон для дерматопатий, а характер кожных изменений может служить дополнительным диагностическим критерием метаболических нарушений.

ВЫВОДЫ

1. Ожирение сопровождается высоким уровнем дерматологической коморбидности: дерматопатии выявлены у 38,7% обследованных пациентов, преимущественно при I–II степени ожирения.

2. В структуре кожных заболеваний у лиц с ожирением преобладали воспалительно-аутоиммунные дерматозы, среди которых ведущие позиции занимали псориаз (36,3 %), атопический дерматит (19,3 %) и витилиго (12,3 %).

3. Дерматопатии чаще встречались у женщин (59,5%), однако псориаз, атопический дерматит и витилиго имели тенденцию к более высокой распространённости среди мужчин, что может быть связано с особенностями гормонального и цитокинового профиля.

4. Возрастные и временные факторы играют значимую роль в формировании кожных проявлений при ожирении: у пациентов старше 60 лет чаще выявлялись псориаз и витилиго, тогда как при длительности заболевания более 10 лет отмечалось расширение спектра редких дерматопатий (лихены, сосудистая патология, аллергодерматозы).

Полученные данные подтверждают необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациентов с ожирением и включения дерматологического скрининга в программы наблюдения больных с метаболическими нарушениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П., Глинкина В.В., Ларина В.Н. и др. Что такое хроническое низкоинтенсивное воспаление? Согласованное мнение по стратегии преподавания на теоретических и клинических кафедрах. Лечебное дело. 2025. № 1. С. 56–67. doi.10.24412/2071-5315-2025-13265.
2. Меликова Н.И. Клинико-эпидемиологические особенности псориаза, аспекты терапии и прогнозирование заболеваемости в Республике Узбекистан. дис.…..к.м.н. – Москва, 2024. С. 152.
3. Таганов А.В., Тихомиров Т.А., Рождественская О.А. и др. Ожирение и его роль в патогенезе заболеваний кожи. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021; 10(4): 52–61. doi. org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-52-61.
4. Boza J., Trindade E., Peruzzo J. et al. Skin manifestations of obesity: a comparative study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012. Vol. 26(10). P. 1220-3. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04265.x.
5. Darlenski R., Mihaylova V., Handjieva-Darlenska T. The Link Between Obesity and the Skin. Front Nutr. 2022; 9: 855573. doi: 10.3389/fnut. 2022. 855573.
6. Debnath M., Agrawal S., Agrawal A., Dubey G. Metaflammatory responses during obesity: Pathomechanism and treatment. Obes Res Clin Pract. 2016; 10(2): 103-113. doi: 10.1016/ j.orcp. 2015.10.012.
7. Onsun N., Akaslan T., Sallahoglu K. et al. Effects of TNF inhibitors and an IL12/23 inhibitor on changes in body weight and adipokine levels in psoriasis patients: a 48-week comparative study. J Dermatolog Treat. 2022. Vol. 33(3). P. 1727–1732. doi: 10.1080/ 09546634.2021.1901845.
8. Schelbert K. Comorbidities of obesity. Prim Care. 2009. Vol. 36(2). P. 271–285. doi: 10.1016/j. pop.2009.01.009.
9. Wang X., Ma R., Shi R. et al. Sex differences in the association between plasma polyunsaturated fatty acids levels and moderate-to-severe plaque psoriasis severity: a cross-sectional and longitudinal study. J Transl Med. 2023. Vol. 21(1). P. 834. doi: 10.1186/s12967-023-04726-y.
10. Zachariae C., Skov L. Obesity as a risk factor for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020. Vol. 34(5). P. 915–916. doi: 10.1111/jdv.16434.
11. Zhang J., Xia B., Wakefield J. et al. The Role and Implications of Epidermal Dysfunction in the Pathogenesis of Inflammaging. J Invest Dermatol. 2025. Vol. 145(7). P. 1580–1588. doi: 10.1016/j.jid.2024.09.025.

УДК: 616.585:616.981.553:579.22:57.089.24-073.97.001.3.531.64

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ БОТУЛОТОКСИНА В КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

У.А. ТАШКЕНБАЕВА, М.У. ХАМРАЕВА, А.Ш. АЛИЕВ

Ташкентский государственный медицинский университет;
Кафедра дерматовенерологии и косметологии № 1

ХУЛОСА

БОТУЛОТОКСИННИ ЭЛЕКТРОМИОГРАФИК НАЗОРАТ ЁРДАМИДА ТЕРИНИНГ ЁШГА ОИД ЎЗГАРИШЛАРИНИ ТУЗАТИШДА ҚЎЛЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ

У.А. Ташкенбаева, М.У. Хамраева, А.Ш. Алиев

Тадқиқотнинг мақсади – юз терисининг ёшга оид ўзгаришларини коррекция қилишда ботулотоксин дозасини оптималлаштириш ва самарадорлигини ошириш учун электромиографик назорат имкониятларини баҳолашдан иборат эди. Тадқиқотга 36–58 ёшдаги 34 нафар аёл иштирок этди. Юз мимик мушаклар фаолиятини аниқлаш ва уни FWS шкаласи бўйича ажинлар даражаси билан таққослаш учун юзасидан электромиография (пЭМГ) усули қўлланилди. пЭМГ кўрсаткичлари билан ажинлар даражаси ўртасида аниқ корреляция аниқланди, бу эса ботулотоксин дозасини индивидуаллаштириш ва эстетик муолажалар хавфсизлигини оширишда ЭМГ усулининг самарадорлигини тасдиқлайди.

Калит сўзлар: ботулотоксин, электромиография, ажинлар, терининг ёшга оид ўзгаришлари, эстетик дерматология.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF BOTULINUM TOXIN APPLICATION IN THE CORRECTION OF AGE-RELATED SKIN CHANGES USING ELECTROMYOGRAPHIC CONTROL

U.A. Tashkenbaeva, M.U. Khamraeva, A.Sh. Aliev

The aim of this study was to evaluate the potential of electromyographic monitoring to optimize the dosage and enhance the efficacy of botulinum toxin in correcting age-related skin changes. The study included 34 women aged 36–58 years. Surface electromyography (sEMG) was used to record facial muscle activity and compare it with wrinkle severity based on the FWS scale. A significant correlation was found between sEMG parameters and wrinkle intensity, confirming the effectiveness of EMG for individualizing botulinum toxin dosing and improving the safety of aesthetic procedures.

Keywords: botulinum toxin, electromyography, wrinkles, skin aging, aesthetic dermatology.

РЕЗЮМЕ

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ БОТУЛОТОКСИНА В КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

У.А. Ташкенбаева, М.У. Хамраева, А.Ш. Алиев

Целью исследования явилась оценка возможностей электромиографического контроля для оптимизации дозирования и повышения эффективности ботулотоксина при коррекции возрастных изменений кожи лица. В исследование были включены 34 женщины в возрасте от 36 до 58 лет. Применялась поверхностная электромиография (пЭМГ) для регистрации активности мимических мышц и сопоставления её с выраженностью морщин по шкале FWS. Установлена заметная корреляционная зависимость между параметрами пЭМГ и степенью выраженности морщин, что подтверждает эффективность использования ЭМГ для индивидуализации доз ботулотоксина и повышения безопасности эстетических процедур.

Ключевые слова: ботулотоксин, электромиография, морщины, возрастные изменения кожи, эстетическая дерматология.

Введение. В последние годы ботулинотерапия стала неотъемлемым компонентом эстетической дерматологии. Ботулинический нейропротеин типа А, являющийся результатом ферментации Clostridium botulinum, блокирует высвобождение ацетилхолина в пресинаптических окончаниях и вызывает временную релаксацию мышечных волокон [Ascher et al., 2010; Awan K.H., 2017]. Клинический эффект проявляется в течение 3–14 дней и длится в среднем 3–6 месяцев [Lowe N.J., 2010]. Продолжительность действия зависит от серотипа токсина, техники введения и индивидуальных характеристик пациента [Cohen et al., 2012].

Электромиография (ЭМГ) остаётся ключевым инструментом для объективной оценки актив-

ности мимических мышц [Daube & Rubin, 2009]. Применение поверхностной ЭМГ в эстетической практике позволяет неинвазивно фиксировать биоэлектрическую активность мышц и тем самым рационализировать дозирование нейропротеина [Flynn T.C., 2012]. Ряд исследований демонстрирует, что использование ЭМГ повышает точность инъекций и снижает риск гипо- или гиперкоррекции [Wollina U. et al., 2005]. Современные подходы к ботулинотерапии рассматривают электромиографический мониторинг как перспективный способ индивидуализации терапии [Trindade de Almeida A.R. et al., 2011].

Цель исследования. Оценка возможностей электромиографического контроля для оптимизации дозирования и повышения эффективности ботулотоксина при коррекции возрастных изменений кожи лица.

Материалы и методы. В исследование включено 34 женщины со средним возрастом 42,75±5,3 года (от 36 до 58 лет) с клиническими признаками возрастных изменений кожи лица – преимущественно мимическими морщинами в верхней трети лица. Все пациенты находились на амбулаторном наблюдении в косметологической клинике «Regen Tashkent» в период с января по август 2025 года.

Критерии исключения включали наличие неврологических, эндокринных и соединительнотканных заболеваний, приём миорелаксантов, а также ботулинотерапию в течение последних 6 месяцев. Все участницы были информированы о целях и методах исследования и подписали добровольное информированное согласие.

Для объективизации функции мимических мышц проводилась поверхностная электромиография (пЭМГ) с использованием двухканального электромиографа. Исследовались межбровная, круговая мышца глаза и мышца, поднимающая бровь. Запись осуществлялась в положении сидя при естественном освещении. Электроды фиксировались симметрично относительно средней линии лица.

Сигналы пЭМГ регистрировались в двух режимах – в состоянии покоя и при выполнении произвольных движений (нахмуривание, поднятие бровей, улыбка). Для каждого пациента проводилось не менее трёх серий записей, из которых вычислялись усреднённые значения амплитуды (A M-ответа), площади (S M-ответа) и длительности (L M-ответа).

Выраженность мимических морщин оценивалась по шкале FWS (Facial Wrinkle Scale), где 0 – отсутствие морщин, 1 – минимальные, 2 – лёгкие, 3 – умеренные, 4 – выраженные. У всех пациентов выполнялась цифровая фотодокументация до и через 14 дней после инъекции ботулотоксина типа А.

Инъекции проводились препаратом онаботулинотоксина А в дозе 20–40 ЕД в зависимости от активности мышц, определённой по пЭМГ. Введение осуществлялось стандартной техникой внутримышечно в области межбровья, лба и латеральных отделов орбит.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием SPSS v. 25.0. Достоверность различий оценивалась по критерию Манна–Уитни ($p < 0,05$), а взаимосвязь между показателями – по коэффициенту Спирмена с интерпретацией по шкале Чеддока.

Результаты исследования. До введения ботулотоксина средние значения амплитуды M-ответа в области круговой мышцы глаза составляли 28,9±3,1 мкВ, в области межбровной – 27,8±2,7 мкВ, а для мышцы, поднимающей бровь, – 18,2±1,9 мкВ. После введения препарата отмечалось достоверное снижение амплитуды на 20–35 % ($p < 0,05$), что свидетельствует о формировании локального нейромышечного блока.

Площадь (S M-ответа) также уменьшалась в среднем на 27,4 %, при этом длительность (L M-ответа) оставалась относительно стабильной, что указывает на избирательный характер влияния токсина без деструкции нервных волокон.

Через 14 дней после терапии наблюдалось клиническое снижение выраженности морщин по шкале FWS в среднем на 1,6±0,4 балла. Наиболее выраженные изменения зафиксированы у пациенток с исходно умеренной активностью лобной мышцы, где корреляция между динамикой S M-ответа и изменением FWS достигала $r = 0,64$ ($p < 0,01$).

Через 3 месяца после процедуры у 84 % пациенток эффект сохранялся, при этом показатели пЭМГ постепенно возвращались к исходным значениям, что отражает обратимость действия ботулотоксина.

Субъективно пациенты отмечали уменьшение выраженности морщин, улучшение тонуса кожи и восстановление естественной мимики без ощущения «замороженного лица». Ни в одном случае не наблюдалось осложнений в виде птоза, асимметрии или диффузии препарата в соседние зоны.

Практическое значение. Результаты показывают, что предварительная оценка биоэлектрической активности мимических мышц позволяет точно определить оптимальную дозу ботулотоксина и зону введения, минимизируя риск побочных эффектов. Электромиографический контроль повышает воспроизводимость результатов и способствует индивидуализации эстетической терапии.

Оценить возможности электромиографического контроля для оптимизации дозирования и повышения эффективности ботулотоксина в коррекции возрастных изменений кожи лица.

Материалы и методы. В исследование включено 34 женщины со средним возрастом 42,75 года (от 36 до 58 лет) с признаками возрастных изменений кожи, проходившие лечение в косметологической клинике «Regen Tashkent» с января по август 2025 года. Пациенты с неврологическими и нервно-мышечными заболеваниями, а также получавшие ботулинотерапию в течение последних 6 месяцев, исключались из выборки. Все участницы подписали письменное информированное согласие.

Для оценки эффективности применяли метод поверхностной электромиографии (пЭМГ) мимических мышц: межбровной, круговой мышцы глаза и мышцы, поднимающей бровь. Запись проводилась в состоянии покоя и при выполнении произвольных движений. Анализировались параметры М-ответа: амплитуда (AM), площадь (SM) и длительность (LM). Степень выраженности морщин оценивалась по валидированной 4-балльной шкале FWS (Facial Wrinkle Scale). Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Манна–Уитни и корреляции Спирмена по шкале Чеддока.

Результаты. Показатели пЭМГ в состоянии покоя и при сокращении отражали физиологическую активность мимических мышц. Наибольшие значения амплитуды и площади М-ответа регистрировались при исследовании круговой мышцы глаза. Статистически значимых различий между правой и левой сторонами лица не выявлено ($p > 0,05$).

Корреляционный анализ продемонстрировал заметную связь между выраженностью морщин и параметрами ЭМГ ($r = 0,54–0,62$), что свидетельствует о функциональной зависимости между активностью мимических мышц и клиническими проявлениями возрастных изменений.

Обсуждение. Полученные результаты подтверждают, что использование электромиографического контроля позволяет объективизировать активность мимических мышц, что способствует более точному дозированию ботулотоксина. Это обеспечивает равномерное расслабление мышечных волокон и снижает риск побочных эффектов, связанных с избыточной или недостаточной коррекцией. Таким образом, ЭМГ можно рассматривать как эффективный инструмент индивидуализации ботулинотерапии.

ВЫВОДЫ

1. Применение электромиографического контроля при ботулинотерапии позволяет повысить точность дозирования препарата и объективно оценить активность мимических мышц.

2. Между показателями пЭМГ и степенью выраженности морщин установлена заметная корреляционная связь.

3. Электромиографическая оценка является перспективным направлением для оптимизации схемы введения ботулотоксина и повышения безопасности эстетических процедур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ascher B., Talarico S., Cassuto D., et al. International consensus recommendations on the aesthetic usage of botulinum toxin type A (Speywood Unit). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010. Vol. 24(11). P. 1285–1295.
2. Awan K.H. The therapeutic usage of botulinum toxin (Botox) in non-cosmetic head and neck conditions – an evidence based review. Saudi Pharm J. 2017. Vol. 25(1). P. 18–24.
3. Cohen J.L., Dayan S.H., Cox S.E., et al. Onabotulinumtoxin A dose-ranging study for hyperdynamic perioral lines. Dermatol Surg. 2012. Vol. 38(9). P. 1497–1505.
4. Daube J.R., Rubin D.I. Needle electromyography. Muscle Nerve. 2009. Vol. 39. P. 244–270.
5. Flynn T.C. Advances in the use of botulinum neurotoxins in facial esthetics. J Cosmet Dermatol. 2012. Vol. 11(1). P. 42–50.
6. Lowe N.J. Minimally invasive treatments and procedures for aging skin. In: Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. London: Blackwell Publishing. 2010.
7. Wollina U., Konrad H., Petersen S. Botulinum toxin in dermatology – beyond wrinkles and sweat. J Cosmet Dermatol. 2005. Vol. 4(4). P. 223–227.
8. Trindade de Almeida A.R., Secco L.C., Carruthers A. Handling botulinum toxins: an updated literature review. Dermatol Surg. 2011. Vol. 37(11). P. 1553–1565.

УДК: 616.527:616-071:57.083.3

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ПУЗЫРЧАТКИ НА ОСНОВЕ КЛИНИЧЕСКИХ И СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

У.Ю. САБИРОВ, Г.Б. КОЙЛЫБАЕВА

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

ХУЛОСА

КЛИНИК ВА СЕРОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАР АСОСИДА ПЕМФИГУС ФАОЛЛИГИНИ КОМПЛЕКС БАҲОЛАШ

У.Ю. Сабиров, Г.Б. Койлыбаева

Тадиқотнинг мақсади – пемфигус фаоллигини клиник ва серологик кўрсаткичлар ёрдамида комплекс баҳолаш. Жами 43 бемор (14 эркак, 29 аёл, 29–79 ёш) текширилди. Десмоглеин-1 ва -3 га қарши антитаначалар ELISA усули билан аниқланган, тўғридан-тўғри иммунфлюоресенсия (IgG, C3) бажарилган ҳамда PDAI кўрсаткичи ҳисобланган. Беморларнинг 95,3 %ида антитаначалар даражаси юқори бўлган, 53,5 %ида тўғридан-тўғри иммунфлюоресенсия ижобий ва 55,8 %ида оғиз шиллиқ қавати зарарланган. Серологик кўрсаткичлар ва касалликнинг клиник фаоллиги ўртасида боғлиқлик қайд этилди. Комплекс ёндашув ташхис қўйиш аниқлигини оширади ва серологик мониторингнинг мақсадга мувофиқлигини тасдиқлайди.

Калит сўзлар: пемфигус, десмоглеин-1, десмоглеин-3, ELISA, тўғридан-тўғри иммунфлюоресенсия, PDAI, серологик диагностика.

SUMMARY

A COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF PEMPHIGUS ACTIVITY BASED ON CLINICAL AND SEROLOGICAL INDICATORS

U.Yu. Sabirov, G.B. Koylibaeva

The aim of the study was to comprehensively assess pemphigus activity using clinical and serological parameters. A total of 43 patients (14 men, 29 women, aged 29–79 years) were examined. Anti-desmoglein-1 and -3 antibodies were measured by ELISA, direct immunofluorescence (IgG, C3) was performed, and PDAI was calculated. Elevated antibody levels were found in 95,3 % of patients, positive DIF in 53,5 %, and oral mucosal involvement in 55,8 %. A correlation between serological markers and clinical disease activity was demonstrated. The comprehensive approach improves diagnostic accuracy and supports the usefulness of serological monitoring in pemphigus.

Keywords: pemphigus, desmoglein-1, desmoglein-3, ELISA, direct immunofluorescence, PDAI, serological diagnostics.

РЕЗЮМЕ

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ПУЗЫРЧАТКИ НА ОСНОВЕ КЛИНИЧЕСКИХ И СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

У.Ю. Сабиров, Г.Б. Койлыбаева

Цель исследования заключалась в комплексной оценке активности пузырчатки с применением клинических и серологических методов. Обследовано 43 пациента (14 мужчин, 29 женщин, 29–79 лет). Определяли антитела к десмоглеину-1 и -3 (ELISA), проводили прямую иммунофлюоресценцию (IgG, C3) и рассчитывали индекс PDAI. Повышенные уровни антител выявлены у 95,3 % пациентов, положительная ПИФ – у 53,5 %, поражение слизистой полости рта – у 55,8 %. Показана корреляция между серологическими показателями и клинической активностью заболевания. Комплексный подход повышает диагностическую точность и обосновывает целесообразность серологического мониторинга при пузырчатке.

Ключевые слова: пузырчатка, десмоглеин-1, десмоглеин-3, ELISA, прямая иммунофлюоресценция, PDAI, серологическая диагностика.

Введение. Пузырчатка представляет собой группу хронических аутоиммунных буллезных заболеваний кожи и слизистых оболочек, характеризующихся образованием внутриэпидермальных пузырей вследствие акантолиза. Заболевание обусловлено выработкой аутоантител к десмоглеинам – белкам десмосомальных контактов кератиноцитов, что приводит к нарушению межклеточной адгезии и формированию внутриэпидермальных полостей [5].

Современная диагностика пузырчатки основывается на сочетании клинических, гистологи-

ческих, иммуногистологических и серологических методов исследования. Определение уровня циркулирующих антител к десмоглеину-1 (Dsg-1) и десмоглеину-3 (Dsg-3) методом иммуноферментного анализа (ELISA) позволяет не только подтвердить диагноз, но и осуществлять мониторинг активности заболевания [1].

Актуальность

Пузырчатка остается одним из наиболее серьезных дерматологических заболеваний с потенциально летальным исходом при отсутствии адекватной терапии. Своевременная и точная диагностика, а также объективная оценка активности процесса имеют решающее значение для выбора тактики лечения и прогноза заболевания [6].

В развитии акантолиза важная роль принадлежит циркулирующим аутоантителам класса IgG к поверхностным белкам кератиноцитов, вызывающим нарушение строения и функций десмосом. Основными антигенами при истинной акантолитической пузырчатке являются трансмембранные гликопротеины десмосом – десмоглеины, а также десмоколлины, адгезирующие молекулы кадгеринового типа и др. [5, 7].

Традиционные методы диагностики, включающие гистологическое исследование и прямую иммунофлюоресценцию, не всегда позволяют в полной мере оценить активность патологического процесса. В этой связи актуальным является разработка комплексного подхода к оценке активности пузырчатки с использованием современных серологических маркеров в сочетании с клиническими индексами.

Определение специфических антител к десмоглеинам методом ELISA обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет количественно оценить уровень аутоантител и может служить объективным критерием активности заболевания [1]. Индекс PDAI (Pemphigus Disease Area Index) представляет собой стандартизированную шкалу для оценки площади и тяжести кожных поражений при пузырчатке [4].

Материалы и методы. В исследование включено 43 пациента с установленным диагнозом пузырчатки, находившихся на обследовании в период с 2020 по 2024 год. Среди обследованных было 14 – мужчин (32,6 %) и 29 – женщин (67,4 %) в возрасте от 29–79 лет (средний возраст – 56,4 ± 12,8 лет).

Гражданами Узбекистана являлись 38 пациентов (88,4 %), иностранными гражданами (Казахстан, Киргизия, Таджикистан) – 5 человек (11,6 %). Сопутствующая патология выявлена у 12 пациентов (27,9 %).

По социальному статусу пациенты распределились следующим образом: инвалиды II группы – 3 человека (7,0 %), неработающие и домохозяйки – 24 человека (55,8 %), пенсионеры – 11 человек (25,6 %), работающие – 5 человек (11,6 %).

Определение уровня антител к десмоглеину-1 (Dsg-1) и десмоглеину-3 (Dsg-3) проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих тест-систем. Нормальными считались значения ≤12 нг/мл, патологическими – ≥12 нг/мл (в соответствии с рекомендациями производителя и литературными данными [1]).

Прямая иммунофлюоресценция выполнялась на биоптатах кожи с определением депозитов IgG и компонента комплемента C3 в межклеточных пространствах эпидермиса.

Тяжесть и распространенность кожного процесса оценивались с использованием индекса PDAI (Pemphigus Disease Area Index). Шкала PDAI позволяет оценить площадь поражения кожи и слизистых оболочек в баллах от 0 до 263, при этом легкая степень поражения соответствует ≤15 баллов, средняя степень – от 15 до 45 баллов, тяжелая степень – ≥45 баллов.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS версии 23.0. Данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением (M ± SD) для количественных показателей и абсолютных и относительных частот для качественных признаков. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента Пирсона.

Результаты. Исследуемая группа состояла из 43 пациентов с пузырчаткой, среди которых женщины составляли большинство – 67,4 % (29 человек), мужчины – 32,6 % (14 человек). Наиболее многочисленной была возрастная группа 41–60 лет – 51,2 % пациентов (22 человека), что соответствует типичному возрасту дебюта заболевания. Пациентов в возрасте 61–79 лет было 30,2 % (13 человек), молодых пациентов 29–40 лет – 18,6 % (8 человек).

Подавляющее большинство пациентов составляли граждане Узбекистана – 88,4 % (38 человек), иностранные граждане из соседних стран Центральной Азии – 11,6 % (5 человек). Сопутствующие заболевания отмечались у 27,9 % пациентов (12 человек).

Анализ социального статуса показал, что более половины пациентов (55,8 %) составляли неработающие лица и домохозяйки, что может отражать тяжесть заболевания и его влияние на трудоспособность. Пенсионеры составляли 25,6 % (11 человек), инвалиды II группы – 7,0 % (3 человека), работающие пациенты – 11,6 % (5 человек).

Повышенный уровень антител к десмоглеинам (Dsg-1 и/или Dsg-3 ≥12 нг/мл) выявлен у 41 пациента из 43 обследованных, что составляет 95,3 %. Это подтверждает высокую диагностическую значимость серологического исследования ELISA при пузырчатке для диагностики активных форм заболевания.

У 2 пациентов (4,7 %) уровень антител к десмоглеинам находился в пределах нормальных значений, что может быть связано с ранней стадией заболевания или серонегативной формой пузырчатки.

Таблица 1

Корреляция серологических и иммуногистологических показателей

	ELISA (+)	ELISA (-)	Всего
ПИФ (+)	23 (53,5 %)	0 (0 %)	23 (53,5 %)
ПИФ (–)	18 (41,9 %)	2 (4,7 %)	20 (46,5 %)
Всего	41 (95,3 %)	2 (4,7 %)	43 (100 %)

Положительные результаты прямой иммунофлюоресценции с выявлением депозитов IgG и C3 в межклеточных пространствах эпидермиса получены у 23 пациентов из 43 обследованных (53,5 %). Корреляционный анализ показал (табл. 1), что у всех 23 пациентов с положительной прямой иммунофлюоресценцией также были выявлены повышенные уровни антител к десмоглеинам методом ELISA, что подтверждает взаимодополняющий характер этих диагностических методов.

Поражение слизистой оболочки полости рта отмечено у 24 пациентов (55,8 %), что часто является первым клиническим проявлением. Вовлечение аногенитальной области наблюдалось у 6 пациентов (13,9 %). Изолированные кожные проявления без поражения слизистых оболочек наблюдались у 14 пациентов (32,6 %).

Распределение пациентов по степени тяжести заболевания согласно индексу PDAI показало следующие результаты: легкая степень поражения (≤15 баллов) диагностирована у 18 пациентов (41,9 %), средняя степень (15–45 баллов) – у 19 пациентов (44,2 %), тяжелая степень (≥45 баллов) – у 6 пациентов (14,0 %).(табл.2)

Анализ корреляции между тяжестью заболевания и уровнем антител к десмоглеинам выявил статистически значимую зависимость. Средний уровень антител у пациентов с легкой степенью тяжести составил 12,5±4,1 нг/мл, при средней степени – 15,2±4,1 нг/мл, при тяжелой степени – 19,5±3,7 нг/мл. Коэффициент корреляции Пирсона между индексом PDAI и уровнем антител составил $r = 0{,}847$ ($p < 0{,}001$), что указывает на сильную положительную корреляцию [4].

Эта закономерность подтверждает возможность использования серологических маркеров не только для диагностики, но и для объективной оценки тяжести заболевания.

Таблица 2

Распределение пациентов по степени тяжести заболевания (индекс PDAI)

Степень тяжести	Баллы PDAI	Количество (*n*)	Процент (%)	Средний уровень Dsg-1/Dsg-3 (нг/мл)*
Легкая	≤15	18	41,9	12,5±4,1
Средняя	15–45	19	44,2	15,2±4,1
Тяжелая	≥45	6	14,0	19,5±3,7
Всего	-	43	100,0	14,7±4,6

*Среди пациентов с положительными результатами ELISA (n = 41).

Обсуждение. Полученные результаты подтверждают высокую диагностическую значимость определения антител к десмоглеинам методом ELISA при пузырчатке. Выявление повышенного уровня антител у 95,3 % пациентов соответствует данным мировой литературы о чувствительности этого метода, которая составляет 90–100 % для активных форм заболевания [1].

Частое поражение слизистой оболочки полости рта (55,8 %) характерно для заболевания и часто является первым клиническим проявлением.

Корреляция между уровнем антител к десмоглеинам и тяжестью заболевания по индексу PDAI представляет особый интерес. Выявленная зависимость (средний уровень антител при легкой степени – 12,5 нг/мл, при тяжелой – 19,5 нг/мл) подтверждает возможность использования серологических маркеров для мониторинга активности заболевания [4].

Относительно низкая частота положительных результатов прямой иммунофлюоресценции (53,5 %) может объясняться несколькими факторами: техническими особенностями исследования, а также возможным использованием биоптатов из зон, где депозиты уже разрушились вследствие воспалительного процесса.

ВЫВОДЫ

1. Определение уровня антител к десмоглеину-1 и десмоглеину-3 методом ELISA демонстрирует высокую диагностическую эффективность при пузырчатке (95,3 % положительных результатов) и должно рассматриваться как метод первой линии в серологической диагностике заболевания.

2. Комбинирование серологических и иммуногистологических методов исследования повышает точность диагностики и позволяет осуществлять комплексную оценку активности заболевания, при этом метод ELISA обладает более высокой чувствительностью по сравнению с прямой иммунофлюоресценцией.

3. Частое поражение слизистой оболочки полости рта (55,8 %) подчеркивает необходимость тщательного осмотра слизистых оболочек у всех пациентов с подозрением на пузырчатку.

4. Использование индекса PDAI в сочетании с серологическими маркерами обеспечивает объективную оценку тяжести заболевания благодаря выявленной сильной корреляции между уровнем антител и клинической активностью ($r = 0,847$, $p < 0,001$).

Заключение. Проведенное исследование демонстрирует эффективность комплексного подхода к диагностике и оценке активности пузырчатки с использованием серологических, иммуногистологических и клинических методов. Определение уровня антител к десмоглеинам методом ELISA является высокочувствительным диагностическим инструментом и может служить объективным критерием мониторинга течения заболевания.

Корреляция между уровнем циркулирующих антител и клинической тяжестью заболевания обосновывает целесообразность регулярного серологического контроля для оптимизации подходов к ведению пациентов. Полученные данные могут быть использованы для разработки алгоритмов диагностики и мониторинга пузырчатки в клинической практике, что будет способствовать улучшению прогноза и качества жизни пациентов с данной патологией. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение долгосрочных результатов и разработку персонализированных подходов к диагностике различных форм пузырчатки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булгакова А.И., Хисматуллина З.Р., Габидуллина Г.Ф. Распространенность, этиология и клинические проявления пузырчатки // Медицинский вестник Башкортостана. 2016. Том 11, № 6 (66). С. 83–86.
2. Свирщевская Е.В., Лысенко А.А., Матушевская Е.В., Косинский Ю.А. Аутоиммунная пузырчатка: идентификация патогенных эпитопов десмоглеина 3 // Современные проблемы дерматовенерологии иммунологии и врачебной косметологии. 2009. № 3. С. 5–13.
3. Beutner E.H., Jordon R.E. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining // Proc Soc Exp Biol Med. 1964. Vol. 117. P. 505–510.
4. Hertl M. Autoimmune diseases of the skin: pathogenesis, diagnosis, management. 2nd edition. – Vienna: Springer-Verlag. 2015. P. 593.
5. Mucosal pemphigus vulgaris anti-Dsg3 IgG is pathogenic to the oral mucosa of humanized Dsg3 mice / D.A. Culton [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. 2015. Vol. 135(6). P. 1590–1597.
6. Sitaru C., Mihai S., Zillikens D. The relevance of IgG subclass of autoantibodies for blister induction in autoimmune bullous skin diseases // Arch Dermatol Res. 2007. Vol. 299. P. 1–8.
7. Tsang S.M., Brown L., Lin K., Liu L., Piper K., O'Toole E.A., Grose R., Hart I.R., Garrod D.R., Fortune F., Wan H. Non-junctional human desmoglein 3 acts as an upstream regulator of Src in E-cadherin adhesion, a pathway possibly involved in the pathogenesis of pemphigus vulgaris // Journal of Pathology. 2012. Vol. 227(1). P. 81–93.

УДК: 616.53-002:615.849.19-085

ПРИМЕНЕНИЕ ИМПУЛЬСНОГО PDL ЛАЗЕРА И ТУЛИЕВОГО ЛАЗЕРА В ТЕРАПИИ АКНЕ

У.Ю. САБИРОВ, Е.В. КАЛЕНДАРЕВА, Н.Б. ХОДЖАЕВА, М.М. МИРЗАЕВА

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

XULOSA

АКНЕ ТЕРАПИЯСИДА ИМПУЛЬСЛИ PDL ЛАЗЕР ВА ТУЛИЙ ЛАЗЕРИНИ ҚЎЛЛАШ

У.Ю. Сабиров, Е.В. Календярева, Н.Б. Ходжаева, М.М. Мирзаева

Мақолада ҳозирги вақтда дерматокосметологик амалиётда қўлланилаётган ҳамда юқори самарадорлик намоён этаётган угривой касалликни (ҳуснбузарликни) ташхислаш ва даволашнинг энг замонавий усуллари баён этилган.

Калит сўзлар: акне, Cutibacterium acnes, юқори частотали ультратовуш текшируви, папулалар, пўстулалар, тугунлар, кисталар, инфильтратлар.

SUMMARY

APPLICATION OF PULSED PDL LASER AND THULIUM LASER IN ACNE THERAPY

U.Yu. Sabirov, E.V. Kalendareva, N.B. Xjdjaeva, M.M. Mirzaeva

The article presents the latest methods of diagnosis and treatment of acne, currently used in dermatocosmetology practice and demonstrating high effectiveness.

Keywords: acne, Cutibacterium acnes, high-frequency ultrasound examination of the skin, papules, pustules, nodules, cysts, infiltrates.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ИМПУЛЬСНОГО PDL ЛАЗЕРА И ТУЛИЕВОГО ЛАЗЕРА В ТЕРАПИИ АКНЕ

У.Ю. Сабиров, Е.В. Календарева, Н.Б. Ходжаева, М.М. Мирзаева

В статье представлены новейшие методы диагностики лечения угревой болезни, используемые в настоящее время в практике дерматокосметологов и демонстрирующие высокую эффективность.

Ключевые слова: акне, Cutibacterium acnes, высокочастотное ультразвуковое исследование кожи, папулы, пустулы, узлы, кисты, инфильтраты.

Введение. Акне vulgaris – хроническое воспалительное заболевание сальной железы и волосяного фолликула. По данным ВОЗ, акне страдают около 650 млн. человек (9,4 % населения мира), что подчёркивает его социальную и медицинскую значимость.

Основные звенья патогенеза включают гиперсекрецию себума, фолликулярный гиперкератоз, колонизацию Cutibacterium acnes и воспаление. Стандартная терапия акне предполагает использование топических и системных ретиноидов, антибиотиков, гормональной коррекции. Однако эффективность лечения ограничивается побочными эффектами (сухость кожи, дислипидемия, тератогенность изотретиноина, психоэмоциональные нарушения) и частыми рецидивами.

В этой связи актуален поиск комбинированных методик, которые позволяют воздействовать на ключевые механизмы патогенеза с минимальными рисками и более стойким результатом.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность комбинированного применения PDL- и тулиевого лазеров в сочетании с ретиноидами при лечении акне.

Материалы и методы исследования. Исследование носило проспективный контролируемый характер.

Пациенты: 115 больных акне (МКБ-10: L70–L73), наблюдавшихся в РСНПМЦДВиК МЗ РУз в 2020–2025 гг. Средний возраст – 24,4 ± 5,5 лет, женщины составили 72,2 %.

1 группа ($n = 29$) – традиционная терапия (топические ретиноиды, системные антибиотики, изотретиноин при тяжёлых формах);

2 группа ($n = 86$) – комбинированное лечение: PDL-лазер (595 нм, мишень – гемоглобин), затем тулиевый лазер (1927 нм, мишень – вода) с применением ретиноловой сыворотки; при тяжёлых формах – изотретиноин и антибиотики.

Методы оценки: дерматологический индекс акне (ДИА) до лечения, через 2, 8, 12 и 24 недели. Дополнительно проводилось высокочастотное УЗИ кожи (33–75 МГц).

Полученные результаты. В контрольной группе достоверное снижение индекса акне отмечено только к 8-й неделе, при этом к 24-й неделе средний балл ДИА составил 5,2±0,4.

В основной группе уже через 2 недели показатель снизился почти в 2 раза (с 9,2±0,2 до 4,8±0,4, $p<0,05$), а к 24-й неделе составил 0,8±0,2.

Излеченность составила 79,1 % против 51,7 % в контрольной группе.

Тяжёлые формы акне во второй группе регистрировались у 31,4 % пациентов на старте и полностью отсутствовали к концу исследования.

Отмечена выраженная профилактика постакне в основной группе.

Полученные результаты подтверждают, что комбинация PDL и тулиевого лазеров имеет выраженный синергетический эффект.

PDL-лазер (595 нм): уменьшает эритему и воспаление, разрушает биоплёнки C. acnes, снижает сосудистую гиперреактивность.

Тулиевый лазер (1927 нм): обеспечивает селективный фототермолиз кератиноцитов, уменьшает гиперкератоз и секрецию себума, создаёт микроканалы для трансдермальной доставки ретиноидов.

Ретиноиды: потенцируют кератолитический и себостатический эффект лазеротерапии.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, методика позволяет воздействовать на все звенья патогенеза акне: гиперсекрецию себума, гиперкератоз, бактериальную колонизацию и воспаление, что обеспечивает быстрый клинический эффект и снижение риска рецидива.

2. Последовательное применение PDL и тулиевого лазеров с ретиноидами достоверно эффективнее традиционной терапии акне.

3. Излеченность достигала 79,1 % против 51,7 % в контрольной группе, тяжёлые формы акне во 2 группе полностью купированы ($p<0,05$).

4. Метод обладает профилактическим действием в отношении постакне и может быть рекомендован в качестве оптимальной стратегии при среднетяжёлых и тяжёлых формах заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdulbari A.S., Ali N.M., Abu-Raghif A.R., Matloob N.A., Ridha-Salman H. Impact of azithromycin on specific biochemical markers and sebum composition in acne vulgaris patients // Arch Dermatol Res. 2025 Jun 5. Vol. 317(1). P. 798. doi: 10.1007/s00403-025-04299-4. PMID: 40471325.
2. Al Timimi, Z., Al-Rubaye, A.F. & Diwan, D.M. A comprehensive study of laser use in dermatology: assessing the safety, innovations, and effectiveness of laser technology for skin treatment // Ir J Med Sci (2025). https://doi.org/10.1007/s11845-025-03942-3
3. Chi, PL., Lee, GS., Huang, P.PH. (2024). Laser-Assisted Drug Delivery. In: Cheng, S.W.N., Goh, C.L. (eds) Updates on Lasers in Dermatology // Updates in Clinical Dermatology. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-71155-8-10
4. Corcoran L., Muller I., Layton A.M., Rucinski G., Venkatess V., Sufraz A., Dove S., Lown M., Stuart B., Francis N., Santer M. Systematic review of clinical practice guidelines for acne vulgaris published between January 2017 and July 2021 // Skin Health Dis. 2023 May 23. Vol. 3(4). e240. doi: 10.1002/ski2.240. PMID: 37538340; PMCID: PMC10395621.
5. Guleria P., Joshi S., Parmar S., Sharma T., Chaudhary A., Kumar P., Ashawat M.S. Decoding Acne Vulgaris: Insights into Pathogenesis, Treatment Modalities, Diagnosis and Recent Advancements // Recent Adv Inflamm Allergy Drug Discov. 2025. Vol. 19(1). P. 18–30. doi: 10.2174/0127722708312980240718093537. PMID: 40195701.
6. Guo M., An F., Yu H., et al. Comparative effects of schizandrin A, B and C on IL-1β secretion induced by Propionibacterium acnes via NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis // Biomed Pharmacother. 2017. Vol. 96. P. 129–136. doi: 10.1016/j.biopha.2017.09.097
7. Gupta A.K., Taylor D. & Nouri K. Lasers for treatment of androgenetic alopecia: an in-depth analysis // Lasers Med Sci 40, 108 (2025). https://doi.org/10.1007/s10103-025-04365-3
8. Hamada S., Nakamura Y., Gomi M. Antibacterial toner exhibits bactericidal effect against Cutibacterium acnes via keratin and sebum plug penetration // J Microorg Control. 2024. Vol. 29(2):63–73. doi: 10.4265/jmc.29.2_63. PMID: 38880618.
9. Hammoda, T.M., Ahmed, N.A. & Hamdino, M. Fractional CO_2 laser versus 1064-nm long-pulsed Nd: YAG laser for inflammatory acne vulgaris treatment: a randomized clinical trial // Lasers Med Sci 38, 187 (2023). https://doi.org/10.1007/s10103-023-03855-6
10. Hazarika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future treatment modalities // J Dermatolog Treat. 2021. Vol. 32. P. 277–285. doi: 10.1080/09546634.2019.1654075
11. Legiawati L., Halim P.A., Fitriani M., Hikmahrachim H.G., Lim H.W. Microbiomes in Acne Vulgaris and Their Susceptibility to Antibiotics in Indonesia: A Systematic Review and Meta-Analysis // Antibiotics (Basel). 2023 Jan 11. Vol.

12(1). P. 145. doi: 10.3390/antibiotics12010145. PMID: 36671346 Free PMC article. Review.
12. Leyton A.M., Ravenscroft J. Acne vulgaris in adolescents: current and new treatments // Lancet Child Adolesc Health. 2023. Vol. 7. P. 136–144.
13. Lu K., Cai S. Efficacy and safety comparison between 1927 nm thulium laser and 2940 nm Er:YAG laser in the treatment of facial atrophic acne scarring: a prospective, simultaneous spilt-face clinical trial // Lasers Med Sci 37, 2025–2031 (2022). https://doi.org/10.1007/s10103-021–03465-0
14. National Institute for Health and Care Excellence, British Association of Dermatologists. Acne vulgaris: management. NICE guideline, updated 7 December 2023 [accessed 13 January 2024]. Available online: https://www.nice.org.uk/guidance/ng198

УДК: 616.516.5:575.174.015.3-07

АНАЛИЗ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ И АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОТИПОВ ГЕНА COMT G/A (VAL/MET; H/L) 116790 У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Ш.З. МАВЛЯНОВА, Д.Р. ХАКИМОВ

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

XULOSA

ATOPIK DERMATIT BILAN OG‘RIGAN BEMORLARDA COMT G/A (VAL/MET; H/L) GEN ALLEL VARIANTLARI VA GENOTIPLARINING ASSOTSIATSIYASINING POLIMORFIZMI ANIQLANISHINI TAHLILI

Sh.Z. Mavlyanova, D.R. Xakimov

Atopik dermatit – o‘zining genetik determinirlanganligi, aholi orasida o‘sishning davom etishi, dermatozning asoratlangan klinik shakllarining rivojlanishi tufayli amaliy sog‘liqni saqlashning dolzarb muammosi bo‘lib qolmoqda.

Tadqiqot maqsadi o‘zbek populyatsiyasidagi atopik dermatit bilan og‘rigan bemorlarda COMT G/A (Val/Met; H/L) 116790 genining allel variantlarini aniqlash va genotiplar polimorfizmining assotsiatsiyasini baholashdan iborat edi.

Tadqiqot materiallari va tekshirish usullari. Atopik dermatit bilan kasallangan 7 yoshdan 61 yoshgacha bo‘lgan 75 nafar bemor tekshirildi. Barcha bemorlarda klinik-laborator, molekulyar-genetik va statistik tadqiqotlar o‘tkazildi. Nazorat guruhini hech qanday teri kasalliklari bo‘lmagan tegishli yoshdagi 40 nafar sog‘lom shaxslar tashkil etdi.

Tadqiqot natijalari. Atopik dermatit bilan og‘rigan bemorlarda o‘tkazilgan molekulyar-genetik tekshiruvlar COMT G/A genining rs116790 «A» mutant alleli nazorat guruhi ko‘rsatkichlariga nisbatan yuqori darajada aniqlanganini ko‘rsatdi (mos ravishda 42,6 % va 2,5 %; $\chi^2 = 41,14$; $p < 0,00001$; OR = 29,02; 95 % CI 6,87–122,55). Nazorat guruhidagi «yovvoyi» «G» alleli chastotasi asosiy guruh ko‘rsatkichlaridan 1,7 baravar yuqori bo‘lib, atopik dermatit bilan og‘rigan bemorlarda 57,3 % da va nazorat guruhida esa 97,5 % ni tashkil etdi ($\chi^2 = 41,14$; $p < 0,00001$; OR = 0,03; 95 % CI 0,01–0,15). Atopik dermatit rivojlanishi bilan «funksional nomaqul «G/A» ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 15,76; 95 %CI 3,54–70,11) va A/A ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 20,75; 95 % CI 1,21–356,7) genotiplari orasida bog‘liqlik aniqlandi, bu nazorat sog‘lom guruhiga nisbatan 9,06 baravar yuqoriligi qaid etildi. Bundan tashqari, COMT genining G/A rs116790 geterozigot variantini tashuvchi bemorlar guruhida tez-tez qaytalanishlar 52,5 % (61 tadan 32 tasida) va A/A funksional bo‘lmagan variantni tashuvchi bemorlar guruhida 24,6 % (15 tasida) kuzatildi.

Xulosa. A alleli va COMT G/A genining rs116790 polimorfizmining getero/gomozigot genotiplari o‘zbek populyatsiyasida atopik dermatit rivojlanish xavfining yuqori markerlari hisoblanadi (R<0,0001). ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 15,76; 95 % CI 3,54–70,11; $\chi^2 = 38,6$; $\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 20,75; 95 % CI 1,21–356,7) G alleli va funksional jihatdan qulay G/G genotipi patologiyaning rivojlanishiga nisbatan ishonchli himoya belgilari hisoblanadi ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$;OR = 0.03;95 % CI 0,01–0,13).

Kalitli sozlar: atopik dermatit, klinikasi, genetikasi, COMT G/A (Val/Met; H/L) 116790.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE DETECTION OF ALLELIC VARIANTS AND ASSOCIATION OF GENOTYPE POLYMORPHISM OF THE COMT G/A GENE (VAL/MET; H/L) 116790 IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

Sh.Z. Mavlyanova, D.R. Khakimov

Atopic dermatitis remains a pressing healthcare problem due to its genetic determination, continuing to increase among the population, and the development of complicated clinical forms of dermatosis.

The purpose of our research was to assess the identification of allelic variants and the association of genotype polymorphism of the COMT gene G/A (Val/Met; H/L) 116790 in patients with atopic dermatitis of the Uzbek population.

Research material and methods. Research materials and methods. 75 patients with atopic dermatitis aged from 7 to 61 years were examined. All patients underwent clinical laboratory, molecular genetic and statistical studies. The control group consisted of 40 healthy individuals at the appropriate age without any skin diseases.

The results of the study. Molecular genetic studies in patients with atopic dermatitis showed a high detectability of the mutant allele «A» rs116790 of the COMT G/A gene compared with the indicators of control individuals (42,6 % and 2,5 %, respectively; $\chi^2 = 41,14$; $p < 0,00001$; OR = 29,02; 95 % CI 6,87–122,55). The frequency of the «wild» allele «G» in the control group was 1,7 times higher than in the main group and amounted to 97,5 % versus 57,3 % in patients with blood pressure, respectively; ($\chi^2 = 41,14$; $p < 0,00001$; OR = 0,03; 95 % CI 0,01–0,15). Associations of «functionally unfavorable» G/A genotypes ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 15,76; 95 % CI 3,54–70.11) and A/A ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 20,75; 95 %CI 1,21–356,7) with the development of atopic dermatitis, which is 9.06 times higher than in the healthy control group. Moreover, frequent relapses were noted in the group of patients with the heterozygous variant G/A rs116790 of the COMT gene in 52,5 % (32 out of 61) and the non–functional variant A/A in 24,6 % (15), while with favorable G/G genotypes in 22,9 % (14), respectively. The data obtained is of great practical interest in terms of the development of pathogenetic therapy.

Conclusion. The A allele and the heterozygous/homozygous genotypes of the rs116790 polymorphism of the COMT G/A gene are significant markers of an increased risk of atopic dermatitis in the Uzbek population ($P < 0,0001$). ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 15,76; 95 % CI 3,54–70,11; $\chi^2 = 38,6$; $\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 20,75; 95 % CI 1,21–356,7) The G allele and the functionally favorable G/G genotype are reliable protective markers for the development of pathology ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 0,03; 95 % CI 0,01–0,13).

Keywords: atopic dermatitis, clinical presentation, genetics, COMT gene G/A (Val/Met; H/L) 116790.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ И АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОТИПОВ ГЕНА COMT G/A (VAL/MET; H/L) 116790 У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Ш.З. Мавлянова, Д.Р. Хакимов

Атопический дерматит – до сих пор остается актуальной проблемой практического здравоохранения в виду своей генетически –детерминированностью, продолжающиеся ростом среди населения, развитием осложненных клинических форм дерматоза.

Цель наших исследований. Оценка выявляемости аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма генотипов гена COMT G/A (Val/Met; H/L) 116790 у больных атопическим дерматитом узбекской популяции.

Материал и методы исследования. Обследованы 75 больных с атопическим дерматитом в возрасте от 7 до 61 года**.** У всех больных проводили клинико-лабораторные, молекулярно-генетические и статистические исследования. Контрольную группу составили 40 здоровых лиц в соответствующем возрасте без каких-либо кожных заболеваний.

Результаты исследования. Молекулярно-генетических исследований у больных атопическим дерматитом показали высокую выявляемость мутантного аллеля «А» rs116790 гена COMT G/A по сравнению с показателями контрольных лиц. (42,6 % и 2,5 %, соответственно; $\chi^2 = 41,14$; $p < 0,00001$; OR = 29,02; 95 %CI 6,87–122,55). Частота «дикого» аллеля «G» в группе контрольных лиц в 1,7 раз превышал показателей основной группы и составлял 97,5 % против 57,3 % у больных АД соответственно; ($\chi^2 = 41,14$; $p < 0,00001$; OR = 0,03; 95 % CI 0,01–0,15). Выявлены ассоциации «функционально неблагоприятных» генотипов G/A ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 15,76; 95 % CI 3,54–70,11) и A/A ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 20,75; 95 % CI 1,21–356,7) с развитием атопического дерматита, что в 9,06 раз выше по сравнению с контрольной здоровой группой. Причем частые рецидивы отмечали в группе больных с носительством гетерозиготного варианта G/A rs116790 гена COMT – в 52,5 % (32 из 61) и нефункционального варианта A/A – 24,6 % (15), тогда как с благоприятными генотипами G/G – в 22,9 % (14) соответственно. Полученные данные представляет большой практический интерес в плане разработки патогенетической терапии.

Заключение. Аллель А и гетеро/гомозиготные генотипы полиморфизма rs116790 гена COMT G/A являются значимыми маркерами повышенного риска развития атопического дерматита узбекской популяции ($P < 0,0001$). ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 15,76; 95 %CI 3,54–70,11; $\chi^2 = 38,6$; $\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 20,75; 95 % CI 1,21–356,7) Аллель G и функционально благоприятный генотип G/G являются достоверными протективными маркерами в отношении развития патологии ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 0,03;95 % CI 0,01–0,13).

Ключевые слова: атопический дерматит, клиника, генетика, ген COMT G/A (Val/Met; H/L) 116790.

Продолжающиеся рост атопического дерматита среди населения мира ставит переде практической медицины ряд серьезных вопросов в плане ранней диагностики и тактики целенаправленной терапии [7, 10].

Несмотря на то, что дебют заболеваемости приходит в раннем детском возрасте, несвоевременная диагностика и лечения дерматоза способствует хроническому, часто рецидивирующему течению атопического дерматита и продолжает свое проявление во взрослом контингенте [4, 7, 9, 16]. Так, согласно результатам эпидемиологического анализа результатов проектных исследований за последние 10 лет в условиях Узбекистана среди взрослого контингента АД обнаруживался у 69,4 %, при этом наибольшая частота его регистрируется у больных в активно-трудоспобном возрастах (54,6 %). [7, 8].

Клиническое течение атопического дерматита характеризуется воспалительной инфильтрацией, лихенизацией, экссудацией кожи, зудом, из-за повышенной потери воды через кожи отмечается выраженная сухость кожи, нарушения синтеза структурных липидов и барьерной функции кожи, присоединением вторичной инфекции, соматическими осложнениями, нарушениями в иммунной системе и в регуляции нервной системы. Белый дермографизм кожи обусловлено повышением активности холинергических волокон и снижением Р-адренореактивности у больных атопическим дерматитом проявляется бледностью кожи, обуславливая роль симпатической нервной системы [11, 12].

Несмотря на изученность клинического течения и существующих клинических классификаций атопического дерматита, вопросы этиопатогенеза заболеваний требуют новейшего подхода к изучению и разработке новых научно-клинических концепций. Многочисленными зарубежными исследователями было показано, что в основе развития атопических болезней лежат сложные взаимодействия генетических и средовых факторов [5, 9, 13–15, 19, 23].

Одним из провоцирующих факторов обострения атопического дерматита является нервный стресс, повышения тревожности и.т.д. В связи с этим исследования генетических факторов формирования нейробиохимических нарушений у больных атопическим дерматитом раскроет новые механизма патогенеза дерматоза. [17, 18].

На сегодняшний день большой интерес представляет изучение различных вариантов генов, играющих ключевую роль в патогенезе атопических болезней и определяющих чувствительность к фармацевтическим препаратам патогенетической терапии, включающей глюкокортикостероиды, $в_2$-адреномиметики, ингибиторы лейкотриенов [3, 20, 22].

Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) – один из основных ферментов, участвующих в метаболическом разложении катехоламинов, таких как дофамин, норадреналин, или катехолэстрогена в префронтальной коре, участвует в нарушение метаболического пути катехоламинов – нейробиохимическая основа синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и других психических расстройств, таких как нарушение памяти, внимания, повышения тревожности, стресса и т. д. [1, 3, 4].

Цель наших исследований. Оценка выявляемости аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма генотипов гена COMT G/A (Val/Met; H/L) 116790 у больных атопическим дерматитом узбекской популяции.

Материал и методы исследования. Обследованы 75 больных с атопическим дерматитом в возрасте от 7 до 61 года**.** Среди них лица мужского пола составили – 35 и женского – 40 больных. По возрасту больные 7–18 лет составили – 20 (26,6 %), 19–30 лет – 31 (41,3 %), 31–40 лет – 10 (13,3 %) более 40 лет – 14 (18,6 %) соответственно. У всех больных проводили клинико-лабораторные, молекулярно-генетические и статистические исследования. Все больные консультировались смежными специалистами (терапевт, эндокринолог, невролог и др.) Контрольную группу составили 40 здоровых лиц в соответствующем возрасте без каких-либо кожных заболеваний.

Молекулярно-генетические исследования проводились в клинике ООО «Geno Texnologiya» согласно составленному научному договору. Объектом и предметом исследования явились образцы ДНК больных и гена COMT G/A (Val/Met; H/L) 116790. Генотипирование полиморфизма G/A, гена COMT G/A (Val/Met; H/L) 116790 проводили на ПЦР амплификаторе в реальном времени Rotor Gene 6000 Модель 65H0–100 (Австралия), с использованием тест-системы компании «Синтол» Кат. №-NP_555_100_RG (Россия), по инструкции производителя. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3». Частоту вариантов аллелей и генотипов (f)вычисляли по формуле: f=n/2N и f=n/N, где n – встречаемость варианта (аллеля и генотипа), N – объем выборки.

Результаты исследования. По клинической форме эритематозно-сквамозной формой составили – 19 (25,3 %), эритематозно-сквамозной формой с лихенизацией – 22 (29,3 %), экссудативной – 7 (9,3 %), лихеноидной – 10 (13,3 %) и пруригинозной формой – 17 (22,6 %) (рис. 1).

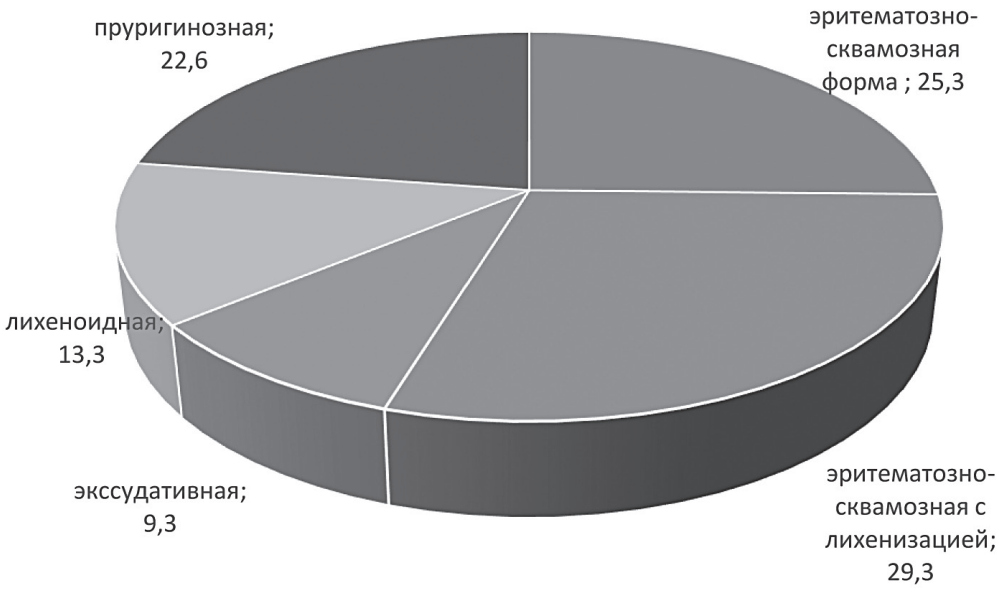


Рис. 1. **Характеристика клинической формы Атопического дерматита у обследованных (%)**

Результаты молекулярно-генетических исследований аллельных вариантов гена COMT G/A (Val/Met; H/L) 116790 у обследованных лиц выявили особенности распределения аллельных вариантов гена (табл. 1).

Таблица 1

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма COMT G/A (Val/Met; H/L) 116790, локализация в 22q11.21. хромосоме в группе больных с АД и контроля

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
1.	Основная группа *n* = 75 (150)	86	57,3	64	42,6	26	34,6	34	45,3	15	20
2	контрольная группа *n* = 40 (80)	78	97,5	2	2,5	38	95	2	5		

Проведенное нами исследование частоты распределения аллелей полиморфизма COMT G/A (Val/Met; H/L) 116790 в выборке больных основной группы и в популяционной выборке (контроль) показало, что мутантный аллель «А» достоверно чаще встречался у больных с атопическим дерматитом, чем в контроле (42,6 % и 2,5 %, соответственно; $\chi^2 = 41.14$; $p < 0,00001$; OR = 29,02; 95 % CI 6,87–122,55); частота «дикого» аллеля «G» в группе контрольных лиц в 1,7 раз превышал показателей основной группы и составлял 97,5 % против 57,3 % у больных АД соответственно; ($\chi^2 = 41,14$; $p < 0,00001$; OR = 0,03; 95 % CI 0,01–0,15). Полученные данные указывают на значительную ассоциацию между аллелем «А» полиморфизма rs116790 гена COMT G/A с атопическим дерматитом, шанс развития которой при наличии данной генетической детерминанты повышается в 29,02 раза (OR = 29,02) (табл. 1).

Распределение частот генотипов данного полиморфизма также выявило достоверные отличия между основной и контрольной группой сравнения в общей выборке ($P < 0,05$). Выявлены повышенные ассоциации «функционально неблагоприятных» генотипов G/A и A/A – 45,3 % и 20 % соответственно. Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития АД в основной группе при наличии полиморфизма G /A ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 15,76; 95 % CI 3,54–70,11) и A/A ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 20,75; 95 %CI 1,21–356,7) в 9,06 раз выше по сравнению с контрольной здоровой группой. Такие показатели в исследуемых группах имело статистически достоверный характер ($P < 0,0004$) (табл. 1, 2).

Таблица 2

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs116790 гена COMT G/A в основной и контрольной группах

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	основная группа	контроль	
Аллель G	86	78	$\chi^2 = 41{,}14$; $P < 0{,}0001$; OR = 29,02; 95 % CI 6,8–122,5
Аллель A	64	2	
Генотип G/G	26	38	$\chi^2 = 38{,}6$; $P < 0{,}00004$; OR = 0,03; 95 % CI 0,01–0,13
Генотип G/A	34	2	$\chi^2 = 38{,}6$; $P < 0{,}00004$; OR = 15,76; 95 % CI 3,54–70,11
Генотип A/A	15	0	$\chi^2 = 38{,}6$; $P < 0{,}00004$; OR = 20,75; 95 % CI 1,21–356,7

Таким образом, результаты исследования показали наличие ассоциативной связи между гетерозиготным генотипом G/A и гомозиготным генотипом A/A полиморфизма rs116790 гена COMT G/A и развитием АД, повышая риск патологии в 9,1 раз. Полученные данные обуславливает об ассоциации влияния на патогенез атопического дерматита неблагоприятного аллеля A и гетерозиготного генотипа G/A, вносящего вклада в развитие АД, а носительство дикого генотипа G/G имеет протективное действие в отношении развития атопического дерматита.

Для оценки частоты встречаемости различных генотипов полиморфного rs116790 гена COMT G/A) и потенциального влияния ряда динамических факторов, определяющих генетическую структуру популяции, а также с целью оценки популяционного риска генетически детерминированной атопической патологии, нами проведен анализ ожидаемой и наблюдаемой частоты генотипов изучаемого полиморфизма и соответствия распределения частот равновесию Харди-Вайнберга (ХВ).

На основе изучения частоты аллелей, нами были вычислены теоретически ожидаемые (expected, exp.) частоты генотипов полиморфизма rs116790 гена COMT G/A в условно панмиктической популяции и проведен анализ соответствия реально наблюдаемых (observed, obs.) частот генотипов закону Харди-Вайнберга (табл. 3).

Таблица 3

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма rs116790 гена COMT G/A в основной группе больных АД:

Генотипы	Частота генотипов		χ^2	P
	наблюдаемая	ожидаемая		
G/G	34,67	45,9	0,329	0,68
G/A	45,3	43,6	0,489	
A/A	20,0	10,36	0,182	
Всего	100,00	100,00	0,170	

Согласно таблицы 3, показатели частоты распределения генотипов по РХВ полиморфизма rs116790 гена COMT G/A в основной группе больных АД показали, что наблюдаемая частота благоприятных генотипов G/G встречалось – в 34,67 %, гетерозиготные генотипы G/A – 45,3 % и гомозиготные – A/A – 20 % соответственно, тогда как ожидаемая частота генотипов группы G/G и гетерозиготная G/A – встречали 45,9 и 43,6 % соответственно, а A/A – в 10,36 % случаев.

Тогда как в группе контрольных здоровых лиц, наблюдаемая и ожидаемая частота благоприятных генотипов встречалось – 95 % и 60,58 %, гетерозиготные варианты наблюдаемых и ожидаемых генотипов G/A – в 5,0 % и 34,51 % случаев, тогда как а гомозиготные не функциональные генотипы A/A – в 0 и 4,91 % соответственно (табл. 4).

Таблица 4

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма rs116790 гена COMT G/A в группе контроля:

Генотипы	Частота генотипов		χ^2	P
	наблюдаемая	ожидаемая		
G/G	95,0	60,58	0,951	1
G/A	5,0	34,51	0,049	
G/G	0	4,91	0,001	
Всего	100,00	100,00	0,0	

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что частота гетерозиготного варианта в группе больных АД в 1,3 раза повышается по сравнению с показателями контрольных здоровых лиц (43,6 % против 34,51 % соответственно).

Анализ полученных результатов rs116790 **гена** COMT G/A в группе больных и контроля соответствует РХВ, свидетельствующие об отсутствии влияния систематических или случайных факторов, способных изменить генетическую структуру популяций. В обеих группах показатель D находится левее 0, то есть является отрицательным (D<0). Выявленный факт свидетельствует о более высоких частотах ожидаемых гетерозигот, а не рассчитанных фактически гетерозигот.

Сопоставляя с клиническим данными больных с АД, среди сопутствующей патологии наиболее часто регистрировали нервную напряженность у 58 больных, что составило 77,3 % случаев. Частые рецидивы отмечали у 61 (81,3 %) соответственно (рис. 2).

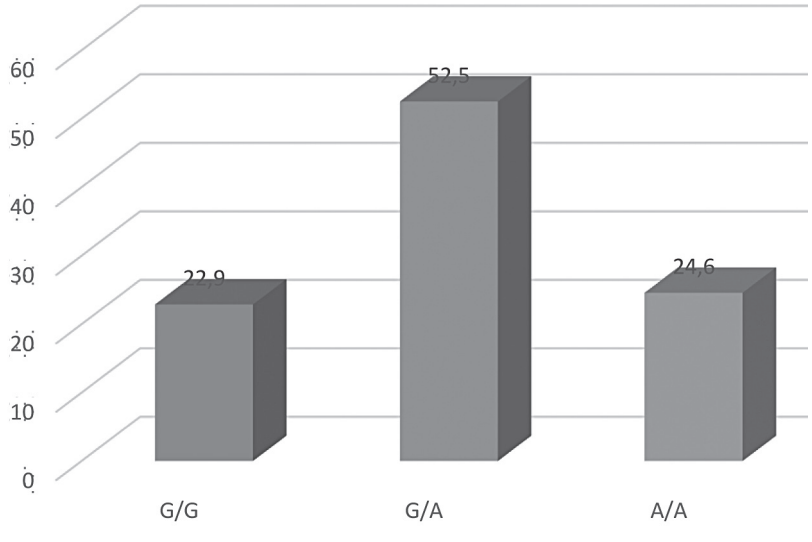


Рис. 2. **Характеристика частых рецидивов у больных Ад с учетом ассоциации полиморфизма генотипов rs116790 гена COMT G/A (%)**

Как следует из рисунка, частые рецидивы отмечали в группе больных с носительством гетерозиготного варианта G/A rs116790 гена COMT – в 52,5 % (32 из 61) и нефункционального варианта A/A – 24,6 % (15), тогда как с благоприятными генотипами G/G – в 22,9 % (14) соответственно. Полученные данные представляет большой практический интерес в плане разработки патогенетической терапии.

Таким образом, аллель А и гетеро/гомозиготные генотипы полиморфизма rs116790 гена COMT G/A являются значимыми маркерами повышенного риска развития атопического дерматита узбекской популяции (P<0,0001). (χ^2=38,6; p<0,00004; OR=15,76; 95 % CI 3,54–70,11; χ^2=38,6; χ^2=38,6; p<0,00004; OR=20,75; 95 % CI 1,21–356,7) Аллель G и функционально благоприятный генотип G/G являются достоверными протективными маркерами в отношении развития патологии (χ^2=38,6; p<0,00004; OR=0,03; 95 % CI 0,01–0,13).

ВЫВОДЫ

Результаты молекулярно-генетических исследований у больных атопическим дерматитом показали высокую выявляемость мутантного аллеля «А» rs116790 гена COMT G/A по сравнению с показателями контрольных лиц. (42,6 % и 2,5 %,

соответственно; $\chi^2 = 41,14$; $p < 0,00001$; OR = 29,02; 95 % CI 6,87–122,55). Частота «дикого» аллеля «G» в группе контрольных лиц в 1,7 раз превышал показателей основной группы и составлял 97,5 % против 57,3 % у больных АД соответственно; ($\chi^2 = 41,14$; $p < 0,00001$; OR = 0,03; 95 % CI 0,01–0,15).

Распределение частот генотипов данного полиморфизма также выявило достоверные отличия между основной группой и группой сравнения в общей выборке ($P < 0.05$). Выявлены ассоциации «функционально неблагоприятных» генотипов G/A ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 15,76; 95 % CI 3,54–70,11) и A/A ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 20,75; 95 % CI 1,21–356,7) с развитием атопического дерматита, что в 9,06 раз выше по сравнению с контрольной здоровой группой

Таким образом, аллель A и гетеро/гомозиготные генотипы полиморфизма rs116790 гена COMT G/A являются значимыми маркерами повышенного риска развития атопического дерматита узбекской популяции ($P < 0,0001$). ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 15,76; 95 % CI 3,54–70,11; $\chi^2 = 38,6$; $\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 20,75; 95 % CI 1,21–356,7) Аллель G и функционально благоприятный генотип G/G являются достоверными протективными маркерами в отношении развития патологии ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0,00004$; OR = 0,03; 95 % CI 0,01–0,13).

ЛИТЕРАТУРА

1. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Александренко ВЛ. и др. Динамика адренореактивности после перенесенного инфаркта миокарда: годичное наблюдение // Терапевтический архив. 2021. Т. 93 (1). С. 44–48.
2. Беляева, Л.М., Микульчик Н.В. Современные подходы к терапии и профилактике атопического дерматита у детей // Медицинские новости. 2020. № 6. С. 37–42.
3. Гущин И.С. Холинергическая система и особенности фармакологического вмешательства в нее некоторых антагонистов Н1-рецепторов // Росс. Аллергол. Журнал. 2005. № 6. С. 13–15.
4. Дрождина М.Б., Суслова Е.В. Иммунный ответ при атопическом дерматите. Основные патогенетические механизмы и корреляции стадийности в возрастном аспекте. Взаимосвязь с системными процессами дерматологического и недерматологического профиля // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 2. С. 237–244. 1302
5. Каримов Х.Я., Мавлянова Ш.З., Бобоев К.Т., Гулямова Г.Ш. Роль генов ферментов ксенобиотиков в механизмах формирования аллергодерматозов // Медицинский журнал Узбекистана. 2017. № 2. С. 11–15.
6. Коничев, А.С., Севастьянова Г.А., Цветков И.Л. Молекулярная биология. Учебник для вузов. 2021. С. 422.
7. Мавлянова Ш.З. Атопический дерматит // Монография. – Ташкент. 2014. С. 163.
8. Мавлянова Ш.З., Холмирзаев О.А., Муллаханов Ж.Б., Юнусова З.И. Особенности клинического течения аллергодерматозов в Наманганской области // Дерматовенерология и эстетическая медицина. Научно-практический журнал. – Ташкент. 2015. № 3(27). С. 24–28.
9. Левашева С.В., Эткина Э.И., Гурьева Л.Л. и др. Мутации гена филаггрина как фактор нарушения регуляции эпидермального браьера у детей – Текст: электронный // Lvrach.ru Медицинский научно-практический портал. 2016. URL: https://www.lvrach.ru/2016/01/15436375
10. Макеев О.Г., Антонова С.Б., Уфимцева М.А. и др. Современные представления о патогенезе, клинико-иммунологических особенностях и новых методах лечения атопического дерматита // Казанский мед. ж. 2022. 103(1).
11. Antoine S., Vaidya G., Imam H. et al. Pathophysiologic Mechanisms in Heart Failure: Role of the Sympathetic Nervous System // The American Journal of the Medical Sciences. 2017. Vol. 353 (1). P. 27–30.
12. Brahmbhatt D.H., Cowie M.R. Heart failure: classification and pathophysiology // Medicine. 2018. Vol. 46(10). P. 587–593.
13. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et. al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // Nat Genet. 2006. Vol. 38(4). P. 441–446. Doi: 10.1038/ng1767.
14. Dissanayake E., Inoue Y. Micro RNAs in allergic disease // Curr Allergy Asthma Rep. 2016. Vol. 16(9). P. 67. Doi: 10.1007/s11882-016-0648-z.
15. Nedoszytko B., Reszka E., Gutowska-Owsiak D. et al. Genetic and epigenetic aspects of atopic dermatitis // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21(18). P. 6484. Doi: 10.3390/ijms21186484.
16. Tay Y.K., Chan Y.C., Chandran N.S. et al. Guidelines for the management of atopic dermatitis in Singapore // Ann Acad Med Singap. 2016. Vol. 45(10). P. 439–450. PMID: 27832218.
17. Alaskhar Alhamwe, Khalaila R., Wolf J. et. al. Histone modifications and their role in epigenetics of atopy and allergic diseases // Allergy Asthma Clin Immunol. 2018. Vol. 14. P. 39. Doi: 10.1186/s13223-018-0259-4.
18. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases / AD Irvine // N Engl J Med. 2011. Vol. 365(14). P. 1315–1327. Doi: 10.1056/NEJMra1011040.

19. Kaufman B.P., Guttman-Yassky E., Alexis A.F. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups. Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment // Exp Dermatol. 2018. Vol. 27(4). P. 340–357. DOI: 10.1111/ exd.13514.
20. Kim J., Kim B.E., Leung D.Y.M. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications // Allergy Asthma Proc. 2019. Vol. 40(2). P. 84–92. Doi: 10.2500/aap.2019.40.4202.
21. Mavlyanova Sh.Z., Eshniezov M.M., Mirzakulova Sh.N., Ibragimova G., Zakirov B.Kh. The Role Of The Filaggrin Gene In The Mechanism Of The Formation Of Atopic Dermatitis In Children Of The Uzbek Population // Jornal of Pharmaceutical Negative Results/ Volume 12/Special Issue 9/ P. 813–820. https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S07.88
22. SRT Daltro, Meira C.S., Santos I.P. et al. Mesenchymal stem cells and atopic dermatitis: A review // Front Cell Dev Biol. 2020. Vol. 8. P. 326. Doi: 10.3389/fcell.2020.00326.
23. Zaniboni M.C., Samorano L.P., Orfali R.L., Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin // An Bras Dermatol. 2016. Vol. 91(4). P. 472–478. Doi: 10.1590/abd1806- 4841.20164412.

УДК: 616.517:575.174:577.151.63-092

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ГЛЮТАТИОНТРАНСФЕРАЗЫ GSTP1 В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

Ш.З. МАВЛЯНОВА, А.И. ИСМОГИЛОВ, Ш. АЗИЗКУЛОВ

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

XULOSA

PSORIAZ PATOGENEZIDA GSTP1 GLUTATION TRANSFERAZA GENLARINING POLIMORFIZMI AHAMIYATI

Sh.Z. Mavlyanova, A.I. Ismogilov, Sh. Azizkulov

Surunkali teri kasalliklarida, shu jumladan psoriazda molekulyar genetik jihatlarini izlash kasallik rivojlanishining yangi mexanizmlarini ochib beradi.

Tadqiqotning maqsadi: psoriaz bilan og‘rigan bemorlarda GSTP1 genotiplarining allel variantlari va polimorfizm assotsiatsiyasini aniqlash.

Tadqiqot materiallari va usullari: 18 yoshdan 49 yoshgacha bo‘lgan psoriaz kasalligi bilan og‘rigan 45 bemor tekshirildi. Barcha bemorlarda klinik, molekulyar genetik va statistik tadqiqotlar o‘tkazildi. Nazorat guruhi tegishli yoshdagi 64 sog‘lom kishidan iborat edi.

Tadqiqot natijalari.adqiqot natijalari. Psoriaz bilan og‘rigan bemorlar guruhida GSTP1 genining A/G genotiplari polimorfizmi assotsiatsiyasining taqsimlanishini tahlili qonda funktsional A/A genotiplari mavjudligini ko‘rsatdi – 48,8 % holatlar (26/45) (χ^2=22,13; P<0,003; OR=0,12; 95 % CI 0,04–0,31), heterozigotli genotiplar A/G – 44,4 % (20/45) (χ^2=22,13; P<0,003; OR=6,51; 95 % CI 2,44–17,37), G/G funktsional bo‘lmagan genotiplar esa mos ravishda 6,6 % (3/45) (χ^2=22,13; P<0,003; OR=10,62; 95 % CI 0,54–210,93). Sog›lom shaxslarning nazorat guruhida funktsional A/A genotiplarining mavjudligi sog›lom shaxslarning ko›rsatkichlaridan 1,8 baravar ustun bo›lib, 89,1 % (55/64), heterozigotli genotiplar esa 10,9 % (7/64) ni tashkil etdi, bu nazoratchilarga nisbatan 4,1 baravar past bo‘lganligi aniqlandi.

Xulosa: molekulyar genetik tadqiqotlar natijalari shuni ko‘rsatdiki, GSTP1 genining IIe 105 Val polimorfizmining G alleli va hetero/gomozigotli genotiplari o‘zbek populyatsiyasida psoriaz kasalligining og‘ir shakllarini rivojlanish xavfi mezoni sifatida qaid qilindi, uning xavfini 6 baravar oshiradigan muhim belgisini ifodaladi (OR=6,5). (χ^2=22,56; P<0,0002; OR=7,02; 95 % CI 2,89–17,06).

Kalit so‘zlar: psoriaz, genetika, klinika, GSTP1 glutation transferaza geni.

SUMMARY

POLYMORPHISM OF GSTP1 GLUTATHIONE TRANSFERASE GENES IN THE PATHOGENESIS OF PSORIASIS

S.Z. Mavlyanova, A.I. Ismogilov, Sh. Azizkulov

The search for molecular and genetic mechanisms of the development of chronic skin diseases, including psoriasis, will reveal new mechanisms of morbidity development.

The aim of the study was to evaluate the detectability of allelic variants and the association of genotype polymorphism of the GSTP1 gene in patients with psoriasis.

Research materials and methods: 45 patients with psoriasis aged 18 to 49 years were examined. Clinical, molecular genetic, and statistical studies were conducted in all patients. The control group consisted of 64 healthy individuals of the appropriate age.

The results of the study. Analysis of the distribution of the A/G genotype polymorphism association of the GSTP1 gene in the group of psoriasis patients showed the presence of functional A/A genotypes in 48,8 % of cases (26/45) (χ^2=22,13; P<0,003; OR=0,12; 95 % CI 0,04–0,31), heterozygous A/G genotypes in 44,4 % (20/45) (χ^2=22,13; P<0,003; OR=6,51; 95 % CI 2,44–17,37), while G/G non–functional genotypes accounted for 6,6 % (3/45) (χ^2=22,13; P<0,003; OR=10,62; 95 % CI 0,54–210,93), respectively. In the control group of healthy individuals, the presence of functional A/A genotypes was 1,8 times higher than in healthy individuals and amounted to 89,1 % (55/64), and heterozygous genotypes – 10,9 % (7/64), which is 4.1 times lower than in control individuals.

Conclusion: The results of molecular genetic studies have shown that the G allele and the heterozygous/homozygous genotypes of the IIe 105 Val polymorphism of the GSTP1 gene are significant markers of an increased risk of developing severe forms of psoriasis in the Uzbek population, predisposition to the development of this pathology, increasing its risk by 6 times (OR=6,5). (χ^2=22,56; P<0,0002; OR=7,02; 95 % CI 2,89–17,06).

Keywords: psoriasis, genetics, clinic, GSTP1 glutathione transferase gene.

РЕЗЮМЕ

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ГЛЮТАТИОНТРАНСФЕРАЗЫ GSTP1 В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

Ш.З. Мавлянова, А.И. Исмогилов, Ш. Азизкулов

Поиск молекулярно-генетических механизмов развития хронических кожных заболеваний, в том числе псориаза раскроет новые механизмы развития заболеваемости.

Цель исследования. Оценка выявляемости аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма генотипов гена GSTP1 у больных псориазом.

Материал и методы исследования. Обследовано 45 больных с псориазом в возрасте от 18 до 49 лет. У всех больных проводились клинические, молекулярно-генетические и статистические исследования. Контрольную группу составили 64 здоровых лиц соответствующего возраста.

Результаты исследования. Анализ распределения ассоциации полиморфизма генотипов A/G гена GSTP1 в группе больных псориазом показал наличие функциональных генотипов A/A – 48,8 % случаев (26/45) (χ^2=22,13; P<0,003; OR=0,12; 95 % CI 0,04–0,31), гетерозиготных генотипов A/G – 44,4 % (20/45) (χ^2=22,13; P<0,003; OR=6,51; 95 % CI 2,44–17,37), тогда как нефункциональных генотипов G/G – 6,6 % (3/45) (χ^2=22,13; P<0,003; OR=10,62; 95 % CI 0,54–210,93) соответственно. В контрольной группе здоровых лиц наличие функциональных генотипов A/A в 1,8 раз превалировал показателей здоровых лиц и составил 89,1 % (55/64), а гетерозиготные генотипы – 10,9 % (7/64), что в 4,1 раз ниже по сравнению контрольных лиц.

Заключение. Результаты молекулярно-генетических исследований показали, что аллель G и гетеро/гомозиготные генотипы полиморфизма IIe 105 Val гена GSTP1 являются значимыми маркерами повышенного риска развития тяжелых форм псориаза в узбекской популяции, предрасположенности к развитию данной патологии, повышающей ее риск в 6 раз (OR=6,5). (χ^2=22,56; P<0,0002; OR=7,02;95 % CI 2,89–17,06).

Ключевые слова: псориаз, генетика, клиника, ген глютатионтрансферазы GSTP1.

Гены представляющие системы глутатионтрансфераз (GST) являются важной антиоксидантной системой, особенно от эндогенных метаболитов, образующихся при окислительном стрессе, препятствующие образованию и накоплению в организме активных форм кислорода [1–5].

Ген *GSTP1* локализован на хромосоме 11 (11q13) и экспрессируется во всех органах и тканях, в том числе плаценты и кожи, кроме эритроцитов. Особенностью *GSTP1* является то, что кроме участия в клеточном метаболизме он выступает в качестве ингибитора группы JNKs-протеинкиназ, участвующих в процессах клеточной пролиферации и апоптоза. [5–7; 9–11].

Глутатион опосредованная детоксикация играет ключевую роль в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислению жиров, свободным радикалам, алкилированию белков и в предотвращении поломок ДНК. Также GST участвует в восстановлении гидропероксигруппы окисленных фосфолипидов непосредственно в мембранах без их предварительного фосфолипидного гидролиза свободными жирными кислотами [11–13].

Значимость данного гена отмечено при аллергических заболеваниях кожи, в частности при атопическом дерматите, пузырном дерматозе. Однако, при псориазе не изучалось [4, 11, 12]. Интерес к проведению этих исследований в первую очередь связан с неуклонным ростом заболеваемости , развитием тяжелых и резистентных форм заболеваемости , большей чувствительностью больных к воздействию ксенобиотиков, вследствие генетически детерминированной повышенной проницаемости и нестабильности клеточных мембран, приводящих к дисбалансу иммунной реактивности [12, 16, 17]. Кроме того, активность ферментов биотрансформации у детей ниже, чем у взрослых, что приводит к более тяжелым по-

следствиям воздействия токсических экзогенных и эндогенных веществ. Однако для реализации персонализированного подхода к терапии, прогнозированию течения псориаза и индивидуальной системы профилактики следует учитывать генетические особенности пациентов и других возрастных групп.

Цель исследований. Оценка выявляемости аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма генотипов гена GSTP1 у больных псориазом.

Материал и методы исследования. Обследовано 45 больных с псориазом в возрасте от 18 до 49 лет. Среди них лица мужского пола составили – 18 и женского пола – 27 пациентов. У всех больных проводились клинические, молекулярно-генетические и статистические исследования. Контрольную группу составили 64 здоровых лиц соответствующего возраста.

Генетические исследования в качестве группы сравнения использовался популяционный контроль, который был представлен образцами ДНК (n=64) условно-здоровых доноров (без каких-либо признаков атопических заболеваний) из банка ДНК данного отдела. Образцы ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови в соответствии с модифицированной методикой. Концентрация и чистота выделенной ДНК оценивались при измерении оптической плотности ДНК-содержащих растворов при длине волны 260 и 280 нм против ТЕ на спектрофотометре NanoDrop 2000 (США). Генотипирование полиморфизма GSTP1 осуществляли путем ПЦР на программируемых термоциклерах CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) и 2720 «Applied Biosystems» (США), с использованием тест-систем ООО «Литех» (Россия), согласно инструкции производителя. Темпратурный режим: 94°С – 4 мин; 94°С – 30 сек., 60°С – 30 сек., 72°С – 30–35 цикл; 72°С – 7 мин.

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

Результаты исследования. По клинической формы среди 45 больных с псориазом 26 больных составили – с вульгарной формой псориаза, 11 – себорейная форма и 8 – ладонно-подошвенной формы псориаза. С учетом возраста юношеском 12–18 лет составили – 7, 19–30 лет – 11, 31–40 лет – 14, 41–50 лет – 13 больных соответственно.

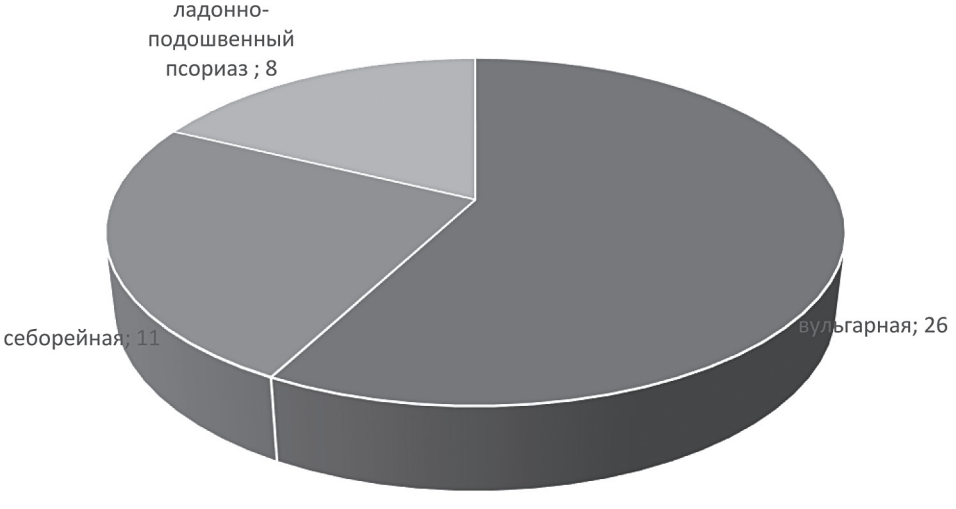


Рис. 1. **Характеристика клинических форм псориаза. (абс.)**

Информация о генных последовательностях и структуре праймеров была получена с учётом оригинального литературного источника [2] и в GeneBank.

Характеристика генетического маркера и последовательность синтезированных олигопраймеров приведены в (табл. 1).

Таблица 1

Последовательность олигонуклеотидных праймеров, использованных для проведения ПЦР

№	Ген, локализация	Полиморфизм	Структура олигопраймеров
1.	GSTP1 (11 (11.g13))	детекция	5’-ACCAGGGCTCTATGGCCAA- 5’-TGACCCGAGAAGAACGGGT-3’,‘

Нами исследованы особенности распределения полиморфизма IIe 105 Val гена фермента ксенобиотиков GSTP1 у больных псориазом (табл. 2).

Таблица 2

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Ile 105 Val гена GSTP1 в группах больных псориазом и контроля

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		A		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
1.	Больные с псориазом (Основная группа) *n* = 45 (90)	64	71,1	26	28,8	22	48,8	20	44,4	3	6,6
2.	Контр. группа (здоровые лица) *n* = 64 (128)	121	94,5	7	5,5	57	89,1	7	10,9		

Как следует из таблицы, сравнительный анализ частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма Ile 105 Val гена фермента ксенобиотиков GSTP1 среди 90 образцов ДНК у 45 больных псориазом в 71,1 % (64/90) случаев выявило наличие нормального аллеля A и в 28,8 % (28/90) случаев – мутантного аллеля G соответственно ($\chi^2 = 22,56$; $P < 0,0002$; OR = 7,02; 95 % CI 2,89–17,06). Тогда как, в контрольной группе частота встречаемости мутантного аллеля Ile 105 Val гена фермента ксенобиотиков GSTP1составило 5,5 % (7/128), что в 5,2 раз было ниже по сравнению с основной группой ($P < 0,05$).

Таблица 3

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма Ile 105 Val гена GSTP1 в основной и контрольной группах

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	основная группа	контроль	
Аллель A	64	121	$\chi^2 = 22,56$; $P < 0,0002$; OR = 7,02; 95 % CI 2,89 – 17,06
Аллель G	26	7	
Генотип A/A	22	57	$\chi^2 = 22,13$; $P < 0,003$; OR = 0,12; 95 % CI 0,04 – 0,31
Генотип A/G	20	7	$\chi^2 = 22,13$; $P < 0,003$; OR = 6,51; 95 % CI 2,44 – 17,37
Генотип G/G	3		$\chi^2 = 22,13$; $P < 0,003$; OR = 10,62; 95 % CI 0,54 – 210,93

Анализ распределения ассоциации полиморфизма генотипов A/G гена GSTP1 в группе больных псориазом показал наличие функциональных генотипов A/A – 48,8 % случаев (26/45) ($\chi^2 = 22,13$; $P < 0,003$; OR = 0,12; 95 % CI 0,04–0,31), гетерозиготных генотипов A/G – 44,4 % (20/45) ($\chi^2 = 22,13$; $P < 0,003$; OR = 6,51; 95 % CI 2,44–17,37), тогда как нефункциональных генотипов G/G – 6,6 % (3/45) ($\chi^2 = 22,13$; $P < 0,003$; OR = 10,62; 95 % CI 0,54–210,93) соответственно. В контрольной группе здоровых лиц наличие функциональных генотипов A/A в 1,8 раз превалировал показателей здоровых лиц и составил 89,1 % (55/64), а гетерозиготные генотипы – 10,9 % (7/64), что в 4,1 раз ниже по сравнению контрольных лиц.

Полученные данные свидетельствует о том, что гетерозиготный генотип полиморфизма A/G гена GSTP1 является генетической детерминантой, определяющей формирование псориаза, а его носительство – фактором предрасположенности к развитию данной патологии, повышающей ее риск в 6 раз (OR = 6,5).

Достоверная связь функционально неблагоприятного аллеля и гетерозиготного генотипа A/G гена GSTP1 изучаемого полиморфизма с патогенезом псориазом может свидетельствовать о высокой вероятности ассоциации данной патологии с гомозиготным вариантным генотипом. Однако подтверждение данной гипотезы требует проведения дополнительных исследований со значительным увеличением объема выборки по причине невысокой популяционной распространенности функционально неблагоприятного генотипического варианта полиморфизма A/G гена GSTP1.

Следует отметить, что популяционная частота встречаемости как гомо/гетерозиготных генотипов полиморфных генов также является непостоянной величиной, поскольку подвержена влиянию ряда динамических факторов, определяющих генетическую структуру популяции. В этом случаи важным этапом при исследовании полиморфных генов, потенциально ассоциированных с развитием и патогенезом заболеваний, является анализ ожидаемой и наблюдаемой частоты генотипов изучаемых полиморфизмов и соответствия распределения частот равновесию Харди-Вайнберга (ХВ).

Таблица 4

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма Ile 105 Val гена GSTP1 в основной группе больных с псориазом:

Генотипы	Частота генотипов		χ^2	P
	наблюдаемая	ожидаемая		
A/A	48,89	57,2	0,506	**0,6**
A/G	44,4	36,9	0,411	
G/G	6,7	5,9	0,083	
Всего	100,00	100,00	0,27	

Как следует из таблицы 4, показатели частоты распределения генотипов по РХВ полиморфизма Ile 105 Val гена GSTP1 в основной группе больных с псориазом показали встречаемость частота генотипов A/A – в 48,89 %, гетерозиготные генотипы A/G – 44,4 % и гомозиготные – G/G – 6,6 % соответственно, тогда как ожидаемая частота генотипов группы A/A составили – 57,2 %, гетерозиготная частоту – встречали 36,9 , а гомозиготные генотипы составили – 5,9 % соответственно.

Таблица 4

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма Ile 105 Val гена GSTP1 в группе контроля:

Генотипы	Частота генотипов		χ^2	P
	наблюдаемая	ожидаемая		
A/A	89,06	60,58	0,894	**0,9**
A/G	10,94	34,51	0,103	
G/G	0,00	4,9	0,003	
Всего	100,00	100,00	0	

В контрольной группе наблюдаемые функциональные генотипы составили 89,06 %, а ожидаемые – 60,58 %, тогда как гетерозиготные варианты наблюдаемых генотипы составили – 10,94, а ожидаемы – 34,5 %, что в 3,2 раза превышали значения наблюдаемых соответственно.

Сравнительным анализом ожидаемой и наблюдаемой частот генотипов данного полиморфизма выявлено отсутствие статистически значимого отклонения показателей ($P > 0,05$) во всех исследуемых группах, что указывает на соответствие наблюдаемой доли генотипов в изучаемых выборках равновесию Харди-Вайнберга.

Изучение генетической структуры данного маркера, выявило сравнительно высокий уровень ожидаемой гомозиготности функциональных генотипов в основной группе больных по отношению группе контроля (48,89 % и 57,2 % соответственно). В обеих группах показатель D находится левее 0, то есть является отрицательным (D<0). Выявленный факт свидетельствует о более высоких частотах ожидаемых гомозигот.

Таким образом, аллель G и гетеро/гомозиготные генотипы полиморфизма Ile 105 Val гена GSTP1 являются значимыми маркерами повышенного риска развития тяжелых форм псориаза в узбекской популяции ($P < 0,05$). Аллель A и функционально благоприятный генотип A/A являются достоверными протективными маркерами в отношении развития патологии ($\chi^2 = 22,56$; $P < 0,0002$; OR = 7,02; 95 % CI 2,89–17,06).

ВЫВОДЫ

1. Результаты молекулярно-генетических исследований показали, что аллель G и гетеро/гомозиготные генотипы **полиморфизма** Ile 105 Val **гена** GSTP1 являются значимыми маркерами повышенного риска развития тяжелых форм псориаза в узбекской популяции, предрасположенности к развитию данной патологии, повышающей ее риск в 6 раз (OR = 6,5). ($\chi^2 = 22,56$; $P < 0,0002$; OR = 7,02; 95 % CI 2,89–17,06).

2. У больных псоризом отмечается генетически детерминированные нарушения процессов детоксикации ксенобиотиков, что подтверждается обнаружением полиморфных вариантов гена GSTP, связанных со снижением функции ферментов детоксикации.

3. Полученные результаты указывают о том, что в состав комплексной терапии больных псориазом с выявленными нарушениями системы детоксикации рекомендуется включать средства метаболической коррекции, механизм действия которых направлен на компенсацию нарушенной детоксицирующей функции печени, энтерогепатической циркуляции и структурно-функциональных повреждений органов гастроинтестинального тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилин В.А., Макарова С.И., Ляхович В.В., Гавалов С.М. Ассоциация полиморфных генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к бронхиальной астме у детей с наследственной отягощенностью и без таковой // Генетика. 2002. Т. 38, № 4. С. 539–545.
2. Каримов Х.Я., Саидов А.Б., Бобоев К.Т., Ассесорова Ю.Ю.и др. Фундаментальные и прикладные аспекты молекулярной генетики в медицине // Научное издание. – Ташкент: ИПТД «Узбекистан», 2016. С. 352.
3. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Макарова С.И. и др. Роль ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к бронхиальной астме и формировании особенностей ее клинического фенотипа // Вестник РАМН. 2000. № 12. С. 36–41.
4. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш., Юнусова З.С., Алимова С.М. Роль полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к аллергическим заболеваниям // Дерматовенерология и эстетическая медицина. Научно-практический журнал. 2016. № 1(29). С. 5–8
5. Сабиров У.Ю., Иноятова Н.Р., Мавлянова Ш.З. To the results of detectability of the association of polymorphism IIe 105Val of the GSTP1 gene in patients with acne in the uzbek population // JOURNAL of Theoretical and Clinical medicine 04.05.07, № 0255 ISSN 2091-5853 С. 128–131. (14.00.00)
6. Abdel-Rahman S., El-Zein R.A., Anwar W.A., Au W.W. A multiplex PC-R procedure for polymorphic analysis of GSTM1 and GSTT1 genes in population studies // Cancer. Lett. 1996. Vol. 107. P. 229–233.
7. Ali-Osman F., Akande O., Antoun G. et al. Molecular cloning, characterization, and expression in Escherichia coli of full-length cDNAs of three human glutathione S-transferase pi gene variants // J. Biol. Chem. 1997. Vol. 272. P. 10004–10012.
8. Altmuller J., Palmer L.J., Fischer G. et al. Genome wide scans of complex human diseases: true linkage is hard to find // Am. J. Hum. Genet. 2001. Vol. 69. P. 936–950.
9. Ding X., Kaminsky L.S. Human extrahepatic cytochromes P450: Function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2003. Vol. 43. P. 149–173.
10. Ertunc D., Aban M., Nok E. C. et al. Glutathione S-transferase P1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis // Hum Reprod. 2005. Aug; Vol. 20(8). P. 2157–2161. Epub 2005 May 5.
11. Gambaro G., Anglani F., D'Angel A. Association studies of genetic polymorphisms and complex disease // Lancet. 2000. Vol. 355. P. 308–311.
12. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2005. Vol. 45. P. 51–88.
13. Hukkanen J. Xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 enzymes in human lung // Acta Univ. Oul. 2000. D 621.
14. Mavlyanova Sh.Z., Boboev K., Mullakhanov J., et all. The significance of a polymorphic variant LLE 105VAL of the gene GSTP1 of the enzyme biotransformation of xenobiotics in the mechanism of allergic skin diseases in Uzbekistan. // 26th EADV Congress 13–17 september 2017, Palexpo Geneva, Switzeland
15. Mavlyanova Sh.Z. Kodirova M.A.On the results of molecular Genetic studies of allelic variants Of the GSTP1 detoxification enzyme Gene in patients with acatholytic Pemphigus living in Uzbekistan. // Journal of Healthcare and Life-Science Research. Vol. 3, No. 01, 2024 ISSN: 2181–4368. P. 147–148.
16. Tuo Y., He J.Y., Yan W.J., Yang J. Association between CYP19 A1, GSTM1, GSTT1, and GSTP1 genetic polymorphisms and the development of endometriosis in a Chinese population // Genet Mol Res. 2016, Dec 19; 15 (4).
17. Yan J., Xie L.M., Shen G.F., et al. GSTP1 Ile105Val polymorphism confer susceptibility to oral cancer: a meta-analysis. [Article in Chinese] // Shaghai Kou Qiang Yi Xue. 2014, Aug. 23(4). P. 498–504.

УДК: 616.5-002-056.3-053.2:577.27:612.017.1/2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРО-ИЛ-21 И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ИЛ-10 ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Ш.З. МАВЛЯНОВА, Х.М. ЖАФАРОВ, Ю.А. АЛИМУХАМЕДОВА

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

XULOSA

Atopik dermatitda terining yallig‘lanish jarayonining rivojlanishi genetik va immun mexanizmlar, atrof-muhit omillari, infeksion agentlar hamda teri baryeri nuqsonlarining murakkab o‘zaro ta’siri bilan tavsiflanadi.

Bizning tadqiqotlarimizning maqsadi bolalar yoshidagi shaxslarda atopik dermatit rivojlanish mexanizmida yallig‘lanishga qarshi sitokin IL-10 va yallig‘lanishni qo‘zg‘atuvchi sitokin IL-21 holatini o‘rganishdan iborat edi.

Tadqiqot materiali va usullari.

Jami 1 yoshdan 18 yoshgacha bo‘lgan 33 nafar atopik dermatit (AD) bilan kasallangan bolalar tekshirildi. Ularning 12 nafari qizlar va 11 nafari o‘g‘il bolalar edi. Barcha bolalarda klinik, immunologik, mikrobiologik va statistik tadqiqotlar o‘tkazildi. Nazorat guruhini atopik kasalliklari bo‘lmagan, mos yoshdagi 22 nafar sog‘lom bolalar tashkil etdi.

Tadqiqot natijalari. Atopik dermatit bilan kasallangan bolalarda sitokin holatini immunologik tekshirish natijalari yallig‘lanishni qo‘zg‘atuvchi IL-21 va yallig‘lanishga qarshi IL-10 sitokinlari konsentratsiyasi ishlab chiqarilishida disbalans rivojlanishini ko‘rsatdi. Bu holat umumiy IgE ning giperproduksiyasi fonida kuzatildi va St. aureus bilan ishonchli korrelyatsiyada bo‘ldi ($r = +0,3$), St. saprophyticus bilan esa manfiy korrelyatsiya aniqlandi ($r = -0,4$; $P < 0,05$).

Xulosa. Atopik dermatit bilan kasallangan bolalarda organizmdagi bakterial yuklamaga javoban yallig‘lanishni qo‘zg‘atuvchi IL-21 sitokini darajasi 5,2 baravarga oshishi va yallig‘lanishga qarshi IL-10 sitokini darajasi 1,3 baravarga kamayishi qayd etildi. Bu holat atopik dermatitli bolalarda teri zararlangan o‘choqlarida shartli-patogen Staphylococcus spp. mikroorganizmlarining persistensiyasi bilan bog‘liq.

Kalit so‘zlar: atopik dermatit, sitokinlar, IL-21, IL-10, umumiy IgE, Staphylococcus spp.

SUMMARY

The development of the cutaneous inflammatory process in atopic dermatitis is characterized by the complexity of interactions between genetic and immune mechanisms, environmental factors, infectious agents, and defects of the skin barrier.

The aim of our study was to investigate the state of the pro-inflammatory cytokine IL-21 and the anti-inflammatory cytokine IL-10 in the mechanism of atopic dermatitis development in children.

Materials and methods. A total of 33 children with atopic dermatitis (AD) aged from 1 to 18 years were examined. Among them, there were 12 girls and 11 boys. All children underwent clinical, immunological, microbiological, and statistical examinations. The control group consisted of 22 age-matched healthy children without atopic diseases.

Results. The results of immunological studies of cytokine status in children with AD demonstrated the development of an imbalance in the production of pro-inflammatory IL-21 and anti-inflammatory IL-10 cytokines against the background of hyperproduction of total IgE. These parameters showed a significant correlation with St. aureus ($r = +0.3$) and a negative correlation with St. saprophyticus ($r = -0,4$) ($P < 0,05$).

Conclusion. Children with atopic dermatitis exhibit a 5.2-fold increase in the level of the pro-inflammatory cytokine IL-21 and a 1.3-fold decrease in the anti-inflammatory cytokine IL-10 in response to bacterial load in the body. This is associated with the persistence of opportunistic microorganisms Staphylococcus spp. in skin lesion sites in children with AD.

Keywords: atopic dermatitis, cytokines, IL-21, IL-10, total IgE, Staphylococcus spp.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРО-ИЛ-21 И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ИЛ-10 ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Ш.З. Мавлянова, Х.М. Жафаров, Ю.А. Алимухамедова

Развитие кожного воспалительного процесса при атопическим дерматитом характеризуется сложностью взаимодействия генетических, иммунных механизмов, факторов окружающей среды, инфекционных агентов, дефектов кожного барьера.

Цель исследования. Изучение состояние провосполительного цитокина ИЛ-21 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в механизме развития атопического дерматита у лиц детского возраста.

Материал и методы исследования. Всего обследованы Обследовано 33 детей с АД в возрасте от 1 до 18 лет. Среди них девочки составили – 12 и мальчиков – 11 больных. У всех детей проводили клинические, иммунологические, микробиологические и статистические исследования. Контрольную групп составили 22 детей здоровых детей соответствующего возраста без атопических заболеваний.

Результаты исследования. Результаты иммунологических исследований цитокинового статуса у детей с АтД показали развитие дисбалансе в выработки концентрации про-ИЛ-21 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 на фоне гиперпродукции общего IgE, которые находились в достоверной корреляции с st.aureus – r=+0,3 , a st saprophyticus – r=– 0,4 (P<0,05).

Заключение: у детей с АтД отмечается повышение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-21 в 5,2 раза и снижение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в 1,3 раза в ответ на бактериальную нагрузку в организме у детей, обусловленное персистенцией условно-патогенных микроорганизмов staphylococcus spp. в очагах поражения кожи у детей с АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, цитокины, ИЛ-21, ИЛ-10, общий IgE, staphylococcus spp.

Развитие кожного воспалительного процесса при атопическим дерматитом характеризуется сложностью взаимодействия генетических, иммунных механизмов, факторов окружающей среды, инфекционных агентов, дефектов кожного барьера [1–4]. В иммунопатогенезе заболевания принимают участие разные популяции иммунокомпетентных клеток: Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Т-регуляторные клетки и секретируемые ими цитокины, которые играют важную роль в патогенезе АтД. [Harris V.R., Cooper A.J 2017]. Причем важную роль цитокинов отмечается в регуляции как адаптивных, так и врожденных механизмов иммунитета, нарушение их продукции может сопровождаться разнообразными патологическими проявлениями – иммунодефицитными состояниями, хронизацией воспалительного процесса, также развитием синдрома системной воспалительной реакции, затяжных клинических течений заболеваний, возникновению повторных инфекций и суперинфекций, а также септических состояний [4, 6, 7, 10–12]. В этом аспекте среди цитокинов особое место занимает интерлейкин-21 (ИЛ-21), обладающему способностью модулировать как гуморальный иммунный ответ за счет стимуляции дифференцировки В-лимфоцитов и фолликулярных Т-хелперов, так и клеточный ответ, за счет регуляции активности NK и CD8+ лимфоцитов [4, 9].

Большинство биологических эффектов ИЛ-21 реализуется посредством активации в соответствующих клетках JAK/STAT-сигнального пути, в частности фосфорилирования протеинкиназ JAK1, JAK3 и сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции STAT1, STAT3 [Spolski et al., 2019; Liu et al., 2020]. Вместе с тем в настоящее время биологическое действие ИЛ-21 исследовано недостаточно полно, в частности не в полной мере изучены молекулярные механизмы формирования биологических эффектов цитокина с участием митоген-активируемого / стрессактивируемого (MAPK/SAPK) сигнального пути, а также его влияние на состояние неспецифической резистентности и продукцию других цитокинов, в частности ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-18 и факторов роста.

IL-21 – недавно обнаруженный член семейства IL-1. По структуре IL-21 гомологичен IL-2, -4 и -15. Он имеет такую же γ-цепь, как и у этих трех цитокинов, в соединении с уникальной α-цепью, и активирует JAK/STAT путь. IL-21 продуцируется, главным образом, активированными Т-клетками (Th17) и обладает плейотропным действием. Он способен регулировать врожденный и приобретенный иммунные ответы. IL-21 усиливает пролиферацию Т-клеток, участвует в регуляции дифференцировки В-клеток в клетки памяти, а также усиливает активность натуральных киллеров. И наоборот, IL-21 может быть проапоптогенным фактором для В- и NK-клеток. Регуляторная активность IL-21 модулируется состоянием дифференцировки его клеток-мишеней, также как и другими цитокинами или костимулирующими молекулами. IL-21 обладает целым рядом биологических свойств, делающих его привлекательным в плане возможного терапевтического применения. Во-первых, в экспериментах на животных продемонстрировано противоопухолевое действие IL-21, обусловленное активацией цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток [12]. Во-вторых, способность избирательно подавлять синтез антител класса IgE делает этот цитокин потенциальным кандидатом для терапии аллергических заболеваний. В-третьих, способность контролировать гиперактивацию В-лимфоцитов позволяет использовать IL-21 для терапии аутоиммунных состояний, обусловленных образованием аутореактивных В-лимфоцитов и повышенной продукцией аутоантител.

Цель исследования. Изучение состояние провосполительного цитокина ИЛ-21 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в механизме развития атопического дерматита у лиц детского возраста.

Материал и методы исследования. Всего обследованы Обследовано 33 детей с АД в возрасте от 1–18 лет. Среди них девочки составили – 12 и мальчиков – 11 больных. У всех детей диагноз был поставлен согласно Международным диагностическим критериям, принятым в 1980 году и дополненным в 1986 году J.Hanifin, G.Rajka., K.Cooper. Контрольную групп составили 22 детей здоровых детей соответствующего возраста без атопических заболеваний.

У всех детей проводились клинические (программную диагностику с учетом оценки индекса

SCORAD), микробиологические, иммунологические ИФА – исследования и статистические исследования. ИФА исследования ИЛ-10, ИЛ-21 определяли в сыворотке крови б-х с помощью коммерческих ИФА тест-систем «IgA общий-ИФА-БЕСТ» (Россия).

Статистические исследования были методами вариационного анализа с применением t-критерия Стьюдента, используя пакет прикладных программ для статистической обработки Excel-2010. Средние величины представлены в виде M±m (среднее значение и стандартная ошибка). Коэффициент корреляции между двумя сопоставимыми сериями (событиями) рассчитывается методом Пирсона.

Результаты. ИФА исследования показали, что у детей с атопическим дерматитом в сыворотке крови отмечается дисбаланс в выработки концентрации про-ИЛ-21 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 на фоне гиперпродукции общего IgE, что представлено в (табл. 1).

Таблица 1

Показатели про- (ИЛ-21) и противосполительного (ИЛ-10) цитокинов и общего IgE у детей с АтД (M±м)

Показатели	Контроль *n*=22	Больные АлД *n*=33
ИЛ-10 пг/мл	5,8±0,02	4,6±0,04
IL – 21 пг/мл	0,19±0,01	0,99±0,03*
IgE ME	41,3±1,2	157,6±3,4*

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

Как следует из таблицы, уровень провоспалительного цитокина ИЛ-21 в сыворотке крови в среднем составило 0,99±0,03 пг/мл, что в 5,2 раза было выше по сравнению показателей здоровых лиц, тогда как ИЛ-10 в среднем составил 4,6±0,04 пг/мл и в 1,3 раза снижался по сравнению контрольной группы (P>0,05). Однако имел статистически не достоверный характер. Следует сказать, что роль цитокина ИЛ-10 имеет значительную роль в качестве регулятора иммунной системы, ингибитора х цитокинов иммунокомпетентных клеток в виде макрофагов, Т-хелперов.

У детей в сыворотке крови уровень общего IgE в 3,8 раз повышался и в среднем составил 157,6±3,4 МЕ/мл (P<0,05).

На наш взгляд повышение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-21 у детей с АтД объясняется в ответ на бактериальную нагрузку в организме у детей, обусловленное персистенцией условно-патогенных микроорганизмов в очагах поражения у детей с АтД. Так как корреляционный анализ провоспалительного цитокина ИЛ-21 с условно-патогенным микроорганизмом st.aureus – r=+0,3 имел прямую, а st saprophyticus – r=–0,4 (P<0,05) имел обратную корреляционную связь, тогда как st.haemoliticus – r==0,2 (P>0,05). Причем противовоспалительный цитокин ИЛ-10 имел прямую достоверную связь с st saprophyticus – r=+0,3 (P<0,05) соответственно. С общим IgE находился в прямой корреляционной связи r=+0,4, что имел статистически достоверный характер (P<0,05) (рис. 1.)

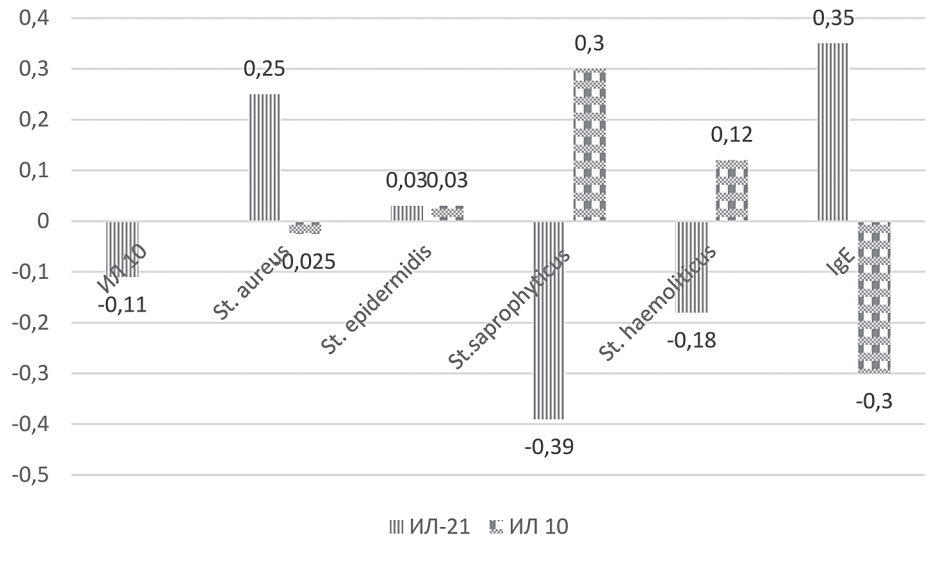


Рис. 1. **Показатель корреляционной связи про-ИЛ-21 и противовоспалительного ИЛ-10 цитокинов с условно-патогенной флорой staphylococcus spp. (r)**

Биологическая активность провоспалительного цитокина ИЛ-21 характеризуется усилением активности цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллеров, участие дифференцировке В – лимфоцитов в плазматические клетки, формируя противовоспалительное свойство с включением механизмов клеточного и гуморального иммунитета, а также местного иммунитета.

Таким образом, анализ полученных результатов ИФА исследования свидетельствует о дисбалансе в выработки концентрации про-ИЛ-21 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 на фоне гиперпродукции общего IgE.

Заключение. Таким образом, у детей с АД отмечается дисбаланс местной иммунной системы, характеризующиеся повышением концентрации секреторного SIgA – в 2,03 и общего IgA – 1,7 раз на фоне на фоне снижения противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и гиперпродукции общего IgE, обусловленное бактериальной сенсибилизации и персистенции на коже у детей с АД, обуславливая развития бактериально –атопического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбанова В.И., Пампура А.Н. Атопический дерматит. М: ГЭОТАР-Медиа 2014; 160. [Альбанова В.И., Пампура А.Н. Атопический дерматит. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2014; 160. (на русск.)]
2. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Болдырева М.Н., Гуди-ма Г.О. Особенности иммунного ответа и некоторая роль цитокинов при атопическом дерматите. Рос аллер-гол журн. 2015. № 1. С. 3–14.
3. Мацунага М.К., Ямаути П.С. Ингибирование IL-4 и IL-13 при атопическом дерматите. Журнал J Drugs Dermatol 2016. № 15(8). С. 925–929.
4. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. // 2018. https://www.labirint.ru/books/633085/
5. Bao L., Mohan G.C., Alexander J.B., Doo C., Shen K., Bao J., Chan L.S. Молекулярный механизм подавления IL-4 транскрипции лорикрина в эпидермальных кератиноцитах: значение для патогенеза атопического дерматита. Innate Immun 2017. Vol. 23(8). P. 641–647. Doi: 10.1177/1753425917732823
6. Fuxench Z.C., Mitra N., Del Pozo D., Hoffstad O., Shin D.B., Langan S.M., Petersen I., Bhate K., Margolis D.J. In utero or early-in-life exposure to antibiotics and the risk of childhood atopic dermatitis, a population-based cohort study. Br J Dermatol. 2024 Jun 20. Vol. 191(1). P. 58–64. doi: 10.1093/bjd/ljad428. PMID: 37897530; PMCID: PMC11055935.
7. Harris VR, Cooper AJ Атопический дерматит: новые горизонты. Med J Aust 2017. Vol. 207(8). P. 351–356. Doi: 10.5694/mja17.00463
8. Kamsteeg M., Bergers M., de Boer, R., Zeeuwen PL, Hato SV и др. Цитокины Т-хелперов 2-го типа вызывают морфологические и молекулярные характеристики атопического дерматита в эквиваленте человеческой кожи. Am J Pathol. 2011. Vol. 178. P. 2091–2099. Doi: 10.1016/j.ajpath.2011.01.037
9. Long J.S., Mistry B., Haslam S.M., Barclay W.S. Host and viral determinants of influenza A virus species specificity. Nat Rev Microbiol. 2019 Jan. Vol. 17(2). P. 67–81. doi: 10.1038/s41579-018-0115-z. Erratum in: Nat Rev Microbiol. 2019 Jan. Vol. 17(2). P. 124. Doi: 10.1038/s41579-018-0140-y. PMID: 30487536.
10. Popovic B., Breed J., Rees D.G., Gardener M.J., Vinall L.M., Kemp B. et al. Структурная характеристика раскрывает механизм действия нейтрализующего IL-13 моноклонального антитела тралокинумаба как ингибирования связывания с IL-13Ra1 и IL-13Ra2. J Mol Biol. 2017. Vol. 429(2). P. 208–219. Doi: 10.1016/j.jmb.2016.12.005
11. Shang H., Cao X.L., Wan Y.J., Meng J. Guo L.H. Полиморфизм гена IL-4 может способствовать повышению риска атопического дерматита у детей. Dis Markers. 2016. 1021942. Doi: 10.1155/2016/1021942
12. Spolski R., West E.E., Li P., Veenbergen S., Yung S., Kazemian M., Oh J., Yu Z.X., Freeman A.F., Holland S.M., Murphy P.M., Leonard W.J. IL-21/type I interferon interplay regulates neutrophil-dependent innate immune responses to Staphylococcus aureus. Elife. 2019 Apr 16. Vol. 8:e45501. Doi: 10.7554/eLife.45501. PMID: 30969166; PMCID: PMC6504231.
13. Totsuka A., Omori-Miyake M., Kawashima M., Yagi J., Tsu-nemi Y. Экспрессия кератина 1, кератина 10, десмоглеина 1 и десмоколлина 1 в эпидермисе: возможное снижение регуляции интерлейкином-4 и интерлейкином-13 при атопическом дерматите. Eur J Dermatol. 2017. Vol. 27(3). P. 247–253. Doi: 10.1684/ejd.2017.2985

УДК: 616.594.15-092-036

НОВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

Ф.В. АЗИМОВА, Ш.Ш. ШАРАХМЕДОВ

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

РЕЗЮМЕ

НОВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

Ф.В. Азимова, Ш.Ш. Шарахмедов

В статье Азимовой Ф.В. и Шарахмедова Ш.Ш. рассмотрены новые патогенетические механизмы развития гнездной алопеции с акцентом на роль сигнальных путей BMP (Bone Morphogenetic Protein) и Wnt (Wingless-type) в регуляции цикла роста волос. Авторы исходят из современной концепции, согласно которой волосяной фолликул представляет собой динамичную иммунобиологическую структуру, в которой ключевую роль играют стволовые клетки зоны bulge и клетки дермального сосочка.

Исследование проведено у 54 пациентов с различными клиническими формами гнездной алопеции. В работе детально проанализированы клинические особенности заболевания, его длительность, частота рецидивов, ассоциированные соматические патологии, а также поражение ногтевых пластинок. Показано, что заболевание характеризуется высокой вариабельностью течения и склонностью к рецидивированию, особенно при субтотальных, тотальных и универсальных формах.

Ключевым этапом исследования стало иммуногистохимическое изучение экспрессии BMP и Wnt-сигнальных молекул в биоптатах кожи из очагов алопеции. Полученные результаты демонстрируют чёткую зависимость между тяжестью клинической формы гнездной алопеции и характером экспрессии сигнальных путей. У пациентов с тяжёлыми формами заболевания выявлялась положительная экспрессия BMP при одновременном снижении или отсутствии экспрессии Wnt1, что ассоциировалось с задержкой волосяного фолликула в фазе телогена. Напротив, при лёгких формах гнездной алопеции отмечалась активация Wnt1 и подавление BMP, что сопровождалось сохранением митотической активности клеток волосяного фолликула и удлинением фазы анагена.

Таким образом, авторами доказано, что дисбаланс между BMP- и Wnt-сигнальными путями играет ключевую роль в патогенезе гнездной алопеции и определяет тяжесть и характер течения заболевания. Полученные данные расширяют представления о молекулярных механизмах регуляции волосяного цикла и открывают перспективы для разработки новых патогенетически обоснованных методов терапии, направленных на модуляцию сигнальных путей BMP и Wnt.

Аннотация: Нижеприведенные исследования направлены на изучение стволовых клеток волосянного фолликула, определяющих ритм последнего при гнездной алопеции. В настоящее время решающе значение придается двум важным сигнальным молекулам – bonemorphogeneticprotein и Wingless-type, которые играют ключевую роль в волосяном цикле в период стадии телогена и анагена. Под нашим наблюдением находилось 54 пациентов гнездной алопецией в возрасте от 18 до 46 лет, из которых лиц мужского пола было 12, лиц женского пола – 42. Отбор больных и клиническая часть работы выполняли на базе РСНПМЦДВиК МЗРУз. Представляемые данные указывают на ведущую роль BMP и Wnt сигнальных путей в патогенезе гнездной алопеции, определяющих митоз и дифференцировку клеток волосяного фолликула, и открывают перспективы разработки новых эффективных лекарственных препаратов.

В настоящее время благодаря фундаментальным исследованиям в области цитогенетики и биохимии представления о морфологии и физиологии волосяного фолликула значительно расширились. Внимание исследователей привлекает так называемая зона bulge, утолщение, находящееся под сальной железой, названное некоторыми авторами вторичным волосяным зародышем. Установлена биохимическая и пролиферативная активность в зоне bulge даже в период телогена (покоя) и доказано, что цикл роста волос в фолликулах происходит не только асинхронно, но и независимо от соседних фолликулов и т. д. [1, 2, 10, 16, 24]. В течение всего волосяного цикла повторяющийся процесс регресса и регенерации можно увидеть только в нижней части фолликула, включающего супрабульбарный и бульбарный участки. В основе внутренней регуляции волосяного цикла лежит взаимодействие двух ключевых популяций клеток в волосяном фолликуле – эпителиальных клеток наружного корневого влагалища и мезенхимальных клеток дермального сосочка и дермального (соединительнотканного перифолликулярного) влагалища. Однако до сих пор до конца не изучено расположение и вид индукторов и ингибиторов фазы анагена. В настоящее время решающе значение придается двум важным сигнальным молекулам

– BMP (bonemorphogeneticprotein) и Wnt (Winglesstype), именно они играют ключевую роль в волосяном цикле в период стадии телогена и анагена [3, 5, 15, 29].

Исследования на животной модели показали, что активация Wnt-пути имеет решающее значение для запуска морфогенеза фолликула через активацию стволовых клеток волосяного фолликула. Для стимуляции фазы анагена в дополнение к активирующим сигналам Wnt-путей всегда присутствуют и факторы, ингибирующие BMP-сигнальные пути [4, 7, 25]. Доказано, что в период телогена повышенная активность BMP-сигналов способствует сохранению стволовых клеток волосяного фолликула в состоянии покоя [8, 11, 13]. Ученые различных стран провели экспериментальные исследования, которые выявили, что сигнальный путь WNT является ключевым компонентом в активации стволовых клеток волосяного фолликула (HFSCs). HFSCs стимулируют регенерацию клеток волосяного фолликула, благодаря чему происходит рост нового волоса. При этом стволовые клетки волосяного фолликула (HFSCs) находятся в состоянии покоя в течение нескольких недель прежде, чем поступает сигнал к пролиферации. Исследования показывают, что выпадение волос возникает, когда ресурс стволовых клеток волосяного фолликула (HFSCs) исчерпывается. Было выявлено, что клетки HFSCs также самостоятельно могут инициировать сигналы WNT, в отличие от большинства стволовых клеток других тканей [9, 12, 18, 23]. Срыв WNT сигнализации приводит к тому, что волосяной фолликул задерживается в фазе телогена, что проявляется отсутствием роста волос. Исследователи также обнаружили, что передача сигналов BMP (Bone morphogenetic protein – сигнальная молекула выпадения волос) может контролировать передачу сигналов WNT. Бесконтрольная передача сигналов WNT может стимулировать преждевременную активность стволовых клеток волосяного фолликула (HFSCs), что в свою очередь вызывает преждевременный переход в анаген, что приводит к нарушению хронобиологии волос. Сбалансированное взаимодействие между двумя сигнальными путями позволяет HFSCs оставаться в состоянии покоя до наступления запрограммированной стадии анагена. Поэтому понимание основных механизмов цикла роста волос откроет путь для открытия новых методов восстановления роста волос [17, 20, 26, 27].

Одним из тяжело поддающихся терапии и склонных к рецидивированию заболеваний является гнездная алопеция, которое в настоящее время рассматривается как тканеспецифическое аутоиммунное заболевание, опосредованное аутоактивированными Т-лимфоцитами в условиях нарушения иммунной толерантности волосяными фолликулами в стадии анагена. Условиями манифестации, клинического разнообразия гнездной алопеции является сложное сочетание внешнесредовых и генетических факторов [6, 14, 19, 21, 22, 28].

Цель исследования. Определение ключевых молекул, участвующих в инициации и подавлении цикла роста волос, у пациентов гнездной алопецией.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 54 пациентов гнездной алопецией в возрасте от 18 до 46 лет, из которых лиц мужского пола было 12, лиц женского пола – 42. Отбор больных и клиническая часть работы выполняли на базе РСНПМЦДВиК МЗРУз.Для изучения клинической картины алопеций использовались стационарные истории болезни и амбулаторные карты больных, в которой учитывались жалобы, анамнестические данные, общеклинические исследования и результаты специальных методов исследования.

Как видно из таблицы 1, основное количество больных было с локальной формой гнездной алопеции, среди которых пациентов с очаговой формой было 36,2 %, полиочаговой – 29,7 %, лентовидной – 1,9 %. Больных с субтотальной формой гнездной алопеции регистрировалось – 16,1 %. Пациентов с тотальной формой заболевания было 4,5 %, универсальной – 11,6 %.

Таблица 1

Распределение больных гнездной алопецией в зависимости от клинической формы

Клинические формы	Пол		Всего больных
	Мужчины	Женщины	
	%	%	%
I. Локальная			
– очаговая	32,3	38,9	36,2
– полиочаговая	36,9	24,4	29,7
– лентовидная	0	3,3	1,9
II. Субтотальная	15,4	16,7	16,1
III. Тотальная	4,6	4,4	4,5
IV. Универсальная	10,8	12,3	11,6
Всего	100	100	100,0

Клинически локальная (очаговая) форма характеризовалась наличием изолированных очагов выпадения волос размерами от 1 × 1,5 см до 6 × 8 см на волосистой части головы округло-овальной формы, с четкими границами. Кожа в очагах была цвета обычного цвета, без признаков гиперемии и шелушения. Вокруг очагов отмечалась «зона расшатанных волос». Полиочаговая форма диагностировалась при наличии более 3 очагов выпадения волос по всей поверхности волосистой части головы, но волосы в области бровей и ресниц оставались интактными. При лентовидной форме (офиазис Цельса) очаги поражения локализовались в затылочной области и распространялись вверх до височных областей в виде ленты. Характерен переход очага поражения на гладкую кожу и прогностически неблагоприятное течение заболевания. Субтотальная форма характеризовалась наличием обширных очагов поражения на волосистой части головы, образовавшихся в результате слияния более мелких очагов. А также при этой форме наблюдалось единичное выпадение волос в области бровей и ресниц. Наиболее тяжелыми формами гнездной алопеции являются тотальные и универсальные формы. Так, при тотальной форме наблюдалось отсутствие волос на всей поверхности головы, включая ресницы, брови, а у мужчин – и бороды. При универсальной алопеции волосы отсутствовали на всей поверхности кожи пациента – волосистой части головы и туловище *(см. вклейку фото 5–6)*.

У 38,6 % пациентов наблюдалось поражение ногтевых пластинок кистей: дистрофические изменения, мелкоточечные вдавливания по типу «наперстка», выраженная продольная исчерченность в сочетании с тусклым цветом самих пластин. Ониходистрофия зависела от тяжести алопеции и чаще наблюдалась у больных с тотальной и универсальной формами заболевания.

У 71,6 % пациентов с гнездной алопецией отмечалась прогрессирующая стадия заболевания, которая характеризовалась «зоной расшатанных волос» вокруг очагов (при легком потягивании волос по краю очага происходит их безболезненная эпиляция). У 27,1 % больных наблюдался рост пушковых волос (веллюс) в очаге облысения на фоне прогресса патологического очага. Стационарная стадия гнездной алопеции отмечалась у 23,9 % пациентов, регрессирующая – у 4,5 %. У 7,5 % больных были субъективные ощущения в виде повышенной чувствительности кожи, парестезий и эритемы, предшествующие появлению нового очага выпадения волос. Рецидивы заболевания возникали у 68,2 % больных, продолжительность интервалов между возникновением новых очагов непостоянна.

Анализируя данные длительности заболевания (таб. 2), нами получены следующие результаты: Наибольшая часть больных страдала гнездной алопецией до 1 года (43,9 %) и от 1 года до 5 лет – 38,7 %. Более длительные сроки заболевания наблюдались у 1/5 части больных (17,5 %).

Таблица 2

Распределение больных гнездной алопецией в зависимости от длительности заболевания

Длительность заболевания	Мужчины	Женщины	Всего
	%	%	%
до 1 года	39,7	47,6	43,9
1–5 лет	42,5	35,4	38,7
5–10 лет	13,7	8,5	11,0
Свыше 10 лет	4,1	8,5	6,5
Всего	100	100	100.0

Известно, что на возникновение и течение основного заболевания определенное влияние оказывают сопутствующие заболевания. Так, у пациентов с гнездной алопецией регистрировались заболевания щитовидной железы в виде диффузного зоба различной степени (51 %), железодефицитной анемии (32,9 %), желудочно-кишечного тракта (27,7 %) (табл. 3).

Таблица 3

Сопутствующая патология у больных гнездной алопецией

Сопутствующие заболевания	% от общего числа
Заболевания желудочно-кишечного тракта	27,7
Анемия I, II, III степени	32,9
Диффузный зоб I – II степени	51,0

У всех пациентов гнездной алопецией отбирались фрагменты кожи с очагов поражения в виде биопсий при информированном согласии пациентов. Проводили иммуногистохимические исследования сигнальных путей BMP (bonemorphogeneticprotein) и Wnt (Wingless-type) у пациентов данной группы.

Иммунофлуоресценция. Культуры фиксировали в 4 %-ном растворе параформальдегида (ПФА), затем после промывки фосфатным буфером (PBS) пермеабилизировали в 0,5 %-ном растворе Triton X-100. Затем промывали PBS и наносили блокирующий раствор или раствор нормальной сыворотки и инкубировали с первыми антителами в течение 18 ч при 40С. После промывки в PBS наносили вторые антитела, конъюгированные с флуорохромами (Alexa), и изучали препараты с помощью флуоресцентной и конфокальной микроскопии (Конфокальный микроскоп Leica TCS SP с программным обеспечением Leica LCS, флуоресцентный микроскоп Leica DM RXA2). Иммунофлуоресцентное исследование поперечных срезов колоний кератиноцитов проводили на колониях, выращенных на коллагеновом геле. Культуры фиксировали, как описано выше и пропитывали 20 %-ным раствором сахарозы в течение 12 ч. Затем замораживали в парах азота. Срезы толщиной 10 мкм делали на криостате. Далее срезы обрабатывали, как описано выше. Окраска с помощью диаминобензидина (ДАБ). Депарафинизированные срезы промывали в PBS и инкубировали в 3 %-ом растворе H2O2 в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем промывали в PBS и помещали в 0,5 %-ный раствор Triton-X100 (в PBS) на 20 мин при комнатной температуре. После повторной промывки в PBS инкубировали 20 мин в растворе нормальной сыворотки. Затем наносили первые антитела на 12 ч при +40 С. После промывки в PBS наносили вторые антитела на 30 мин при комнатной температуре. Отмывали в PBS 3 раза по 5 мин и окрашивали с помощью ДАБ (DAB, BD Pharmingen) до проявления окраски, реакцию останавливали перемещением в дистиллированную воду. При необходимости докрашивали гематоксилином.

Гистохимическое окрашивание. Для окрашивания культуры клетки при достижении конфлуентного монослоя фиксировали 10 %-ным раствором формалина в течение 10 мин при комнатной температуре; промывали проточной водой. Для окраски срезов кожи, срезы депарафинировали в ксилоле и регидратировали, поочередно инкубируя в спиртах понижающейся концентрации. Материал окрашивали 0,1 %-ным раствором толуидинового синего (pH-2.0) в 30 % этаноле в течение 20 мин; 1 %-ным раствором альцианового синего (pH-2.84) в 3 % уксусной кислоте в течение 30 мин; затем споласкивали дистиллированной водой. Обезвоживали препараты через спирты возрастающей концентрации и ксилол, заключали в канадский бальзам. Для индукции остеогенной дифференцировки клетки культивировали до достижения конфлуэнтного слоя. Затем среду меняли на среду следующего состава: среда ДМЕМ/F-12, 10 % ЭТС, 0.01 мкМ 1,25-дигидрокси витамин Д3 (Sigma), 50 мкМ аскорбат-2-фосфат (Sigma), 10 мМ -глицерофосфат (Sigma). Клетки культивировали в течение 21 сут, среду меняли каждые 3 дня. Кальцификацию внеклеточного матрикса определяли с помощью окраски ализариновым красным. Для этого клетки промывали в PBS, затем фиксировали 4 % ПФА 30 мин при комнатной температуре, после чего клетки промывали PBS и окрашивали 1 %-ным раствором ализаринового красного (Sigma) в течение 2 мин, промывали дистиллированной водой, затем в подкисленном этаноле. Для индукции адипогенной дифференцировки клетки культивировали в среде следующего состава: среда ДМЕМ/F-12, 10 % ЭТС, 0.5 мМ изобутил-метилксантин, 1 мкМ дексаметазон, 10 мкМ инсулин, 200 мкМ индометацин. Смену среды проводили каждые 3 дня. Для окраски клеток липофильным красителем Oil Red-O (Sigma) их промывали в PBS, фиксировали в 4 %-ном ПФА 30 мин при комнатной температуре, инкубировали 15 мин в 60 %-ном изопропаноле и затем окрашивали в течение 15 мин профильтрованным раствором Oil Red-O. После этого клетки споласкивали в 60 %-ном изопропаноле, тщательно промывали в дистиллированной воде и докрашивали гематоксилином.

Выявление активности щелочной фосфатазы. Клетки фиксировали в 70 %-ном этаноле в течение 10 мин, промывали в PBS и инкубировали в растворе NBT/BCIP (Roche) в течение 15 мин при комнатной температуре в темноте и промывали дистиллированной водой.

Статистическая обработка результатов. При обработке результатов оценивали значение средней величины и стандартное отклонение. Построение графиков проводили в программе Excel. Различие считали статистически достоверным, если уровень значимости был $p < 0,05$, что является мерой достаточной надежности биологических результатов.

Результаты и обсуждение: Выделенные нами клетки дермального сосочка в культуре пролиферировали, организовывали группы и даже при достижении монослоя формировали многослойные агрегаты (так называемые псевдопапиллы). Выявлен также ряд функциональных особенностей клеток дермального сосочка. В литературе имеются указания на то, что волосяной фолликул является источником мезенхимных стволовых клеток (МСК), которые участвуют в восстановлении дермы при ее повреждении (Jahoda & Reynolds, 2001). Мы исследовали экспрессию поверхностных маркеров клеток дермального сосочка – BMP и Wnt белки, которые переносят

сигнал из клеточной мембраны в ядро. Отложение липидных капель в цитоплазме и экспрессию лептина (маркер зрелых адипоцитов) наблюдали только в 20–30 % клеток дермального сосочка. Адипогенная дифференцировка клеток дермального сосочка была менее выражена у пациентов с алопецией по сравнению с лицами контрольной группы. Спонтанную дифференцировку клеток дермального сосочка у больных алопецией не наблюдали. Результаты исследований показали, что у пациентов с более тяжелыми формами гнездной алопеции отмечалась положительная экспрессия BMP и отрицательная экспрессия Wnt1. В этих случаях сигналы морфогенетического белка переводят волосянной фолликул в стадию телогена. У пациентов легкими формами гнездной алопеции (очаговая, полиочаговая) отмечалась положительная экспрессия Wnt1 и отрицательная – BMP, доказывающая наличие митоза и дифференцировки клеток волосяной луковицы, и удлинение стадии анагена волосяного фолликула. Несомненно, дальнейшие исследования на основе созданной модели позволят получить ценные данные о регуляции индукции фолликулогенеза у человека и открываются перспективы по поиску агентов, эффективно регулирующих этот процесс *(см. вклейку фото 7–10)*.

Представляемые данные указывают на ведущую роль BMP и Wnt сигнальных путей в патогенезе гнездной алопеции, определяющих митоз и дифференцировку клеток волосяного фолликула, и открывают новые перспективы разработки новых эффективных лекарственных препаратов.

Выводы: доказана ключевая роль индукторов и ингибиторов фазы анагена – BMP (bonemorphogeneticprotein) и Wnt (Wingless-type) сигнальных путей в ритме волосяного фолликула при гнездной алопеции и определяют тяжесть патологического процесса. Несомненно, дальнейшие исследования патогенеза гнездной алопеции в направлении сигнальных путей позволят получить ценные данные о регуляции ритма волосяного фолликула при данном заболевании и открываются перспективы по поиску агентов, эффективно регулирующих патологический процесс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В. Алопеция. – М., 2000. С. 187.
2. Birch M.P., Messenger J.F., Messenger A.G. Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss // Br. J. Dermatol. 2001. Vol. 144. P. 297–304.
3. Birch M.P., Messenger A.G. Genetic factors predispose to balding and non–balding in men // Eur. J. Dermatol. 2001. Vol. 11. P. 309–314.
4. Blaumeiser B., van der Goot I., Fimmers R., et al. Familial aggregation of alopecia areata // J Am Acad Dermatol. 2006. Vol. 54(4). P. 627–632.
5. Cetin E.D, Savk E., Uslu M., Eskin M., Karul A. Investigation of the inflammatory mechanisms in alopecia areata // Am J Dermatopathol. 2009. Vol. 31(1). P. 53–60.
6. Christoph T., Muller-Rover S., Audring H., et al. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege // Br J Dermatol. 2000. Vol. 142(5). P. 862–873.
7. Chu S.Y., Chen Y.J., Tseng W.C., et al. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study.// J Am Acad Dermatol. 2011. Vol. 65(5). P. 949–956.
8. Colombe L., Michelet J.F., Bernard B.A., Prostanoid receptors in anagen human hair follicles. Experimental Dermatology. 2008. Vol. 17(1). P. 63–72.
9. Cross M.J., et al., VEGF-receptor signal transduction. Trends in Biochemical Sciences. 2003. Vol. 28. P. 488–94.
10. Chu S.Y., Chen Y.J., Tseng W.C., et al. Psychiatric comorbidities in patients with alopecia areata in Taiwan: a case-control study // Br J Dermatol. 2012. Vol. 166(3). P. 525–531.
11. Conteduca G., Rossi A., Megiorni F., et al. Single nucleotide polymorphisms in the promoter regions of Foxp3 and ICOSLG genes are associated with alopecia areata // Clin Exp Med. 2014. Vol. 14(1). P. 91–97.
12. Ding, L., Saunders, T.L., Enikolopov, G., Morrison, S.J. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells. Nature 481. 2012. P. 457–462.
13. Gilhar A., Paus R., Kalish R.S. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. // J Clin Invest. 2007. Vol. 117(8). P. 2019–2027.
14. Goh C., Finkel M., Christos P.J., Sinha A.A. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006. Vol. 20(9). P. 1055–1060
15. Guttman-Yassky E(1), Ungar B(2), Noda S(3), Suprun M(4), Shroff A(5), Dutt R(5), Khattri S(5), Min M(5), Mansouri Y(5), Zheng X(3), Estrada YD(5), Singer GK(5), Suarez-Farinas M(6), Krueger JG(3), Lebwohl MG(5). Extensive alopecia areata is reversed by IL-12/IL-23p40 cytokine antagonism // J Allergy Clin Immunol. 2016 Jan. Vol. 137(1). P. 301–304. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.001.Epub 2015 Nov 20.
16. Guzmán-Sánchez D.A., Villanueva-Quintero G.D., Alfaro Alfaro N., McMichael A. A clinical study of alopecia areata in Mexico. Int J Dermatol // 2007. Vol. 46(12). P. 1308–1310.

17. Happle R., Diphencyprone for the Treatment of Alopecia Areata-More Data and New Aspects. Archives of Dermatolology, 2002. 138: p. 112–113.
18. Heissig B., Hattori K., Dias S., Friedrich M., Ferris B., Hackett N.R., Crystal R.G., Besmer P., Lyden D., Moore M.A.S., Werb Z., Rafii S. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of Kit-ligand. Cell 109. 2002. P. 625–637.
19. Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States.// JAMA Dermatol. 2013. Vol. 149(7). P. 789–794.
20. Fricke Villasante A.C., Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. // Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015 Jul 24. Vol. 8. P. 397–403. doi:10.2147/CCID.S53985.
21. Islam N., Leung P.S., Huntley A.C., Gershwin M.E. The autoimmune basis of alopecia areata: a comprehensive review. // Autoimmun Rev. 2015. Vol. 14(2). P. 81–89.
22. Kakourou T., Karachristou K., Chrousos G. A case series of alopecia areata in children: impact of personal and family history of stress and autoimmunity.// J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007; 21(3):356–359.
23. Karadag A.S., Ertugrul D.T., Bilgili S.G., Takci Z., Tutal E., Yilmaz H. Insulin resistance is increased in alopecia areata patients // Cutan Ocul Toxicol. 2013. Vol. 32(2). P. 102–106.
24. Kavak A., Yeşildal N., Parlak A.H., et al. Alopecia areata in Turkey: demographic and clinical features // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008. Vol. 22(8). P. 977–981.
25. Kawano M., Komi-Kuramochi A., Asada M., Suzuki M. Comprehensive analysis of FGF and FGFR expression in skin: FGF18 is highly expressed in hair follicles and capable of inducing anagen from telogen stage hair follicles // J Invest Dermatol. 2005 May. Vol. 124(5). P. 877–885.
26. Kyriakis K.P., Paltatzidou K., Kosma E., Sofouri E., Tadros A., Rachioti E. Alopecia areata prevalence by gender and age // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009. Vol. 23(5). P. 572–573.
27. Lundin M., Chawa S., Sachdev A., Bhanusali D., Seiffert-Sinha K., Sinha A.A. Gender differences in alopecia areata. J Drugs Dermatol // 2014. Vol. 13(4). P. 409–413.
28. MacLean K.J., Tidman M.J. Alopecia areata: more than skin deep // Practitioner. 2013. Vol. 257(1764). P. 29–32.
29. Ramos PM(1), Brianezi G(2), Martins AC(2), Silva MG(2), Marques ME(2), Miot HA(1). Apoptosis in follicles of individuals with female pattern hair loss is associated with perifollicular microinflammation // Int J Cosmet Sci. 2016 May 10. doi: 10.1111/ics.12341

УДК: 616.594.15:576-07

СИГНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОК ПРИ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

Ф.В. АЗИМОВА, Ш.Ш. ШОРАХМЕДОВ, К.Ш. КУРБАНОВА

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

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена исследованию клеточных механизмов регуляции волосяного фолликула при гнездной алопеции (ГА). Под наблюдением находились 68 пациентов (возраст 14–50 лет, 52,5% мужчин, 47,5% женщин) с различными формами ГА. Всем пациентам проводили иммуногистохимическое исследование сигналов Wnt1 и BMP, а также оценивали активность тирозинкиназных рецепторов (ERBB) и ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMP1). Результаты показали, что на ранних стадиях ГА сохраняется регенерация волосяного фолликула, тогда как при тяжелых формах (тотальной и универсальной) наблюдается усиление ингибирующих сигналов морфогенеза, атрофия фолликулов, фиброз и воспалительная инфильтрация. Концентрация ERBB и TIMP1 достоверно снижалась по мере прогрессирования заболевания: при очаговых формах TIMP1 составлял 2,4±0,12 pg/ml, а при универсальной – 0,7±0,06 pg/ml. Снижение активности TIMP1 сопровождается увеличением активности матриксных металлопротеиназ, что приводит к деградации внеклеточного матрикса и нарушению жизнеспособности фибробластов волосяного сосочка. Нарушение сигнализации факторов роста через тирозинкиназные рецепторы сопровождается преждевременным переходом фолликула из стадии анагена в телоген, снижением пролиферации и дифференцировки клеток.Таким образом, результаты исследования подтверждают ключевую роль клеточно-сигнальных взаимодействий, в частности Wnt, BMP, ERBB и TIMP1, в патогенезе ГА и подчеркивают значимость нарушения регуляции волосяного фолликула при аутоиммунном процессе

Данная статья посвящена исследованию клеточных механизмов регуляции клетки волосяного фолликула при гнездной алопеции. Под наблюдением находилось 68 больных с различными формами гнездной алопеции в возрасте от 14 до 50 лет, мужчин было 52,5 %, женщин – 47,5 %, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в клинике РСНПМЦДВиК МЗ РУз. У всех больных были проведены имунногистохимические исследование сигналов Wnt1 и BMP в коже пациентов гнездной алопецией по стандартному методу извлечения антигена. Также исследованы активность тирозинкиназных рецепторов и ингибиторов матриксных металлопротеиназ. Проведенные исследования доказывают, что волосяной фолликул является саморегулирующим органом, где присутствует множество клеточно-сигнальных взаимодействий, имеющих решающее значение в развитии аутоимунного заболевания – гнездной алопеции.

В настоящее время накопленные данные о патогенезе гнездной алопеции позволяют утверждать, что в основе механизма заболевания лежат клеточно-опосредованные иммунные реакции, обусловленные сложными взаимодействиями сигнальных систем клетки, и приводят к развитию воспалительного инфильтрата аутоиммунного характера Результаты последних разработок позволяют утверждать, что главенствующая роль в контроле цикла волоса принадлежит волосяному сосочку. Причем клетки соединительной ткани волосяного сосочка выделяют морфогены в зависимости от продукции эндогенных ингибиторов митоза. Показано, что на стадии телогена отмечается повышенная выработка ингибирующих факторов, на стадии анагена – стимуляторов роста, на стадии катагена – прекращение специфических сигнальных взаимодействий между эпителием и соединительной тканью ведет к апоптозу эпителия фолликула, тогда как их активация переводит волосяной фолликул в «спящее» состояние. Обмен сигналами между эпителием и соединительной тканью осуществляется за счет протеогликанов, в частности версикана, способных увеличивать или подавлять биологическую активность секретируемых стимуляторов роста. В ряде исследований продемонстрировано, что на стадии анагена в клетках соединительной ткани сосочка происходит интенсивная секреция синдекана 1 (семейство протеогликанов – гепарансульфат), интенсивность которой снижается по мере инволюции фолликула [1, 2, 18].

В большинстве случаев передача сигнала внутри клетки представляет собой цепь последовательных биохимических реакций, осуществляемых ферментами, часть из которых активируется вторичными посредниками. Такие процессы обычно являются быстрыми: их продолжительность – порядка миллисекунд в случае ионных каналов и минут – в случае активации протеинкиназ и липид-опосредованных киназ. Однако в некоторых случаях от получения клеткой сигнала до ответа на него могут проходить часы и даже сутки (в случае экспрессии генов). Пути передачи сигнала, или сигнальные пути, часто бывают организованы как сигнальные каскады: количество молекул белков и других веществ, принимающих участие в передаче сигнала, возрастает на каждом последующем этапе по мере удаления от первоначального стимула. Таким образом, даже относительно слабый стимул может вызывать значительный ответ. Это явление называется амплификацией сигнала [19].

Активация клетки происходит при помощи первичных посредников – это химические соединения или физические факторы (квант света, звук, внешняя температура, механические воздействия – давление, вибрация, сдвиг и другие). По отношению к воспринимающей клетке первичные посредники являются экстраклеточными сигналами. Стоит отметить, что в качестве экстраклеточных стимулов могут выступать и молекулы, в изобилии присутствующие внутри клетки, но находящиеся в норме в очень низкой концентрации в межклеточном пространстве. В зависимости от функций первичные посредники могут быть разделены на несколько групп: гормоны, цитокины, нейротрансмиттеры, факторы роста. В дальнейшем, получение клеткой сигнала от первичных посредников обеспечивается особыми белками-рецепторами, для которых первичные посредники являются лигандами. Такие рецепторы должны обладать высокой избирательностью к лиганду; кинетика связывания лиганда должна описываться кривой с насыщением, соответствующим состоянию полной занятости всех молекул рецепторов, число которых на мембране ограничено; рецепторы должны обладать тканевой специфичностью, отражающей наличие или отсутствие данных функций в клетках органа-мишени; связывание лиганда и его клеточный (физиологический) эффект должны быть обратимы, параметры сродства должны соответствовать физиологическим концентрациям лиганда. Мембранные рецепторы распознают крупные (например, инсулин) или гидрофильные (например, адреналин) сигнальные молекулы, которые не могут самостоятельно проникать в клетку. Небольшие гидрофобные сигнальные молекулы (например, трийодтиронин, стероидные гормоны, CO, NO) способны проникать в клетку за счёт диффузии. Рецепторы таких гормонов обычно являются растворимыми цитоплазматическими или

ядерными белками. После связывания лиганда с рецептором информация об этом событии передаётся дальше по цепи и приводит к формированию первичного и вторичного клеточного ответа [5, 8, 20]. Если внешняя сигнальная молекула воздействует на рецепторы клеточной мембраны и активирует их, то последние передают полученную информацию на систему белковых компонентов мембраны, называемую каскадом передачи сигнала.

Передача сигнала предполагает примерно следующую схему:

1. взаимодействие внешнего агента (стимула) с клеточным рецептором;

2. активация эффекторной молекулы, находящейся в мембране и отвечающей за генерацию вторичных посредников;

3. образование вторичных посредников;

4. активация посредниками белков-мишеней, вызывающих генерацию следующих посредников;

5. исчезновение посредника.

В большинстве случаев активация рецептора лишь инициирует цепь событий, передающих регуляторный стимул внутри клетки через более или менее длинную цепь посредников. Такая цепь называется сигнальным путём.

В морфогенезе волосянного фолликула принимают участие несколько сигнальных путей: Delta/Notch, Wnt/Frizzled. Hedgehog/Patched, TNF- α/BMP, VEGF, FGF signaling/ ERBB. Сигнальный путь Delta/Notch относительно короток. Активация этого рецептора позволяет протеазе расщепить его, часть белка может затем попасть в клеточное ядро и выполнять функции регулятора транскрипции. В результате клетка начинает синтезировать другие белки и изменяет своё поведение. Более сложный сигнальный путь инициируют факторы роста. Некоторые из их рецепторов являются киназами и после активации фосфорилируют себя и другие белки, тем самым изменяя способность к межбелковому взаимодействию. Например, эпидермальный фактор роста, связывая свой рецептор, активирует его аутокаталитическое фосфорилирование. Фосфорилированный рецептор может связывать адапторный белок GRB2, передающий сигнал на следующий посредник. Далее это может привести к активации сигнального пути Ras-MAPK/ERK. В нём киназа MAPK/ERK (митоген-активируемая протеинкиназа) может далее активировать фактор транскрипции C-myc и изменять функционирование ряда генов, влияющих на клеточный цикл. Сигнальный путь Notch важен для межклеточной коммуникации, которая включает механизмы генной регуляции и контролируют множественные процессы клеточной дифференцировки в течение эмбриональной и взрослой жизни (13,21).

Механизмы воздействия Wnt на клетку подразделяют на канонический (β-катенин-зависимый) путь, который изменяет концентрацию клеточного β-катенина и в конечном счете контролирует программы генной экспрессии, связанные с определением судьбы клетки и морфогенезом и так называемые неканонические (β-катенин-независимые) пути, которые регулируют полярность клетки, стимулируя реорганизацию цитоскелета и метаболизм кальция. Исторически механизмы воздействия Wnt разделяли на канонические и неканонические, используя три стандартных метода определения: по активности в культуре клеток C57MG, по способности влиять на эмбриогенез у Xenopus и по индукции образования почечных канальцев в изолированной культуре мезенхимальных клеток почки. Однако позже выяснилось, что выбор сигнального пути зависит не столько от лиганда, сколько от рецептора и других белков, составляющих собственно сигнальный путь. При каноническом пути клетки получают Wnt, этот лиганд связывает мембранный рецептор семейства Frizzled, который, в свою очередь, активирует белок Dishevelled (DSH), ингибирующий мультибелковый «деструктирующий комплекс», что приводит к снижению скорости деградации β-катенина, так как Wnt «заставляет» GSK-3 оказаться в изоляции, прочно связанным с внутренней стороной мембраны так называемых мультивезикулярных телец цитоплазмы и подавляет убиквитинилирование. Рецептор Frizzled на клеточной мембране связывает белок LRP, который кроме Frizzled связывает также Wnt и аксин, стабилизируя комплекс Wnt/Frizzled/LRP/Dishevelled/аксин (рецепторный комплекс). Когда β-катенин – ключевой внутриклеточный элемент этого сигнального пути – избегает деградации и накапливается в цитоплазме, он входит в ядро, где активирует Т-клеточные факторы (TCF), направляющие β-катенин на гены-мишени Wnt регулирующие экспрессию множества генов [4, 7, 25]. Помимо рецепторов Frizzled и LRP, Wnt может связываться с рецепторными тримерными G-белками тирозинкиназами Ror и Ryk. Ror связавшись с Wnt5a, фосфорилирует белок Дишевеллед и таким образом контролирует морфогенез тканей, тогда как Ryk, фосфорилируя мембранный белок клеточной поверхности Vangl2, контролирует полярность клетки – неканонический путь. В последние годы появляется все больше доказательств сложного взаимодействия канонического пути Wnt-сигнализации и клеточного цикла. Сигнализация Wnt сильно активируется в митозе, свидетельствуя о том, что «митотическая Wnt-сигнализация» играет важную роль в организации программы клеточного деления и таким образом способствует клеточ-

ной пролиферации волосянного фолликула [3, 4, 12, 25]. По мнению ряда исследователей, в процессе формирования фолликула (фаза роста), стволовые клетки изменяют полярность и перестраивают межклеточные контакты благодаря способности белка Wnt стабилизировать Р-катенин, повышать его концентрацию в стволовых клетках-мишенях и одновременно ингибировать костно-мозговой белок (костный морфогенетический белок – Bone Morphogenetic Protein, BMP). Последний запускает синтез Lef 1, который, связываясь с Р-катенином, подавляет активность гена Е-кадгерина, ответственного за синтез ряда компонентов полярности и адгезии клеток. Ноггин, подавляя активность BMP, способствует снижению синтеза Е-кадгерина, что вызывает ослабление межклеточных контактов, усиление пролиферации и формирование волосянного фолликула.

В настоящее время накоплен ряд сведений о факторах, контролирующих рост фолликулов, но и о механизмах, инициирующих начало роста фолликулов, регуляторах перехода фолликула из одной стадии в другую. Более того, для выяснения процессов, происходящих в процессе роста фолликулов, был предложен ряд теорий, объясняющих цикличность роста волосяного фолликула. Так, согласно эпителиальной теории, главенствующая роль принадлежит клеткам, расположенным в области bulge. Следует отметить, что не только клетки bulge контролируют цикл роста волоса. Паракринные действия на цикл роста волоса оказывают эпителиоциты внутреннего корневого влагалища, продуцирующие фактор роста фибробластов 1 и 22 (Fibroblast growth factor, FGF1, FGF22), трансформирующий фактор роста а (TGFa), сигнальные молекулы SHH (Sonic Hedgehog), ß-катенин и др. Белок Sonic Hedgehog является ключевым регулятором клеточного роста и дифференцировки. Ученые университета Джона Хопкинса дали это имя гену SHH (Sonic Hedgehog – звуковой ежик), названного в честь популярного героя комиксов. Семейство сигналов Hedgehog (Hh) секретируемых белков определяет дифференцировку и пролиферацию клеток в стволовых клетках за счет стимуляции процессов фосфорилирования компонентов внутриклеточного сигнального комплекса и в индукции гена-мишени Hh транскрипции [6, 11, 14, 18].

Передача сигналов факторов роста (FGF и VEGF) через его рецепторы, регулирует судьбу клеток, ангиогенез, иммунитет и метаболизм. Как известно, у человека идентифицировано 22 фактора, относящихся к семейству факторов роста фибробластов (FGF), экспрессирующихся в коже, и 4 вида рецепторов к ним. Они могут поразному влиять на состояние волосяного фолликула, способствуя стимуляции анагена (FGF1, FGF2) или, наоборот, вхождению волосяного фолликула в стадию телогена (FGF5, FGF7). Эндотелиальный фактор роста (VEGF) – один из важных индукторов ангиогенеза и созревания новых сосудов. Данный фактор роста воздействует на клетку эндотелия через рецепторы VEGF и запускается каскад этапов фосфорилирования, следствием чего митоз и дифференцировка клеток [7, 9, 10, 15, 17, 22, 24].

В сфере регенеративной медицины в настоящее время широко изучается система внеклеточного матрикса, которая является структурным элементом поддержки целостности органа или ткани. Поэтому изучение белков внеклеточного матрикса является перспективным направлением как в изучении этиопатогенеза заболеваний, так и современной терапии. Основные белки это – металлопротеиназы (MMPs), участвующие в репродукции и ремоделировании тканей. Источниками образования являются в основном фибробласты, в частности, фибробласты сосочков волосяных фолликулов, регулирующие ритм роста волос. Семейство матриксных металлопротеиназ (MMPs) состоит из 20 энзимов, способных расщеплять почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей. Количество вновь синтезируемых MMPs регулируется в основном на уровне транскрипции, а протеолитическая активность существующих MMPs контролируется как активацией проферментов, так и ингибированием активных ферментов эндогенными ингибиторами, α2-макроглобулином и тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (TIMP1). Так как MMPs в тканях находятся преимущественно в неактивной форме, в нашем исследовании мы обратили внимание на исследование тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP1) как достоверного показателя активности межклеточного матрикса [16, 23].

Учитывая многообразие взаимодействия сигнальных путей в морфогенезе волосяного фолликула, целью исследования было определение ключевых сигнальных молекул, участвующих в инициации и подавлении цикла волосяного фолликула при различных формах гнездной алопеции.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 68 больных с различными формами гнездной алопеции в возрасте от 14 до 50 лет, мужчин было 52,5 %, женщин – 47,5 %, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в клинике РСНПМЦДВиК МЗ РУз. Пациентов юношеского и молодого возраста от 14 до 25 лет было 35,4 %, пациентов зрелого возраста от 26 до 35 лет – 40,8 %, от 36 лет до 50 лет – 23,8 %. Основное количество больных было с локальной

формой гнездной алопеции, среди которых пациентов с очаговой формой было 36,2 %, полиочаговой – 29,7 %, лентовидной – 1,9 %. Больных с субтотальной формой гнездной алопеции регистрировалось – 16,1 %, с тотальной – 4,5 %, универсальной – 11,6 %. Наибольшая часть больных страдала гнездной алопецией до 1 года (43,8 %) и от 1 года до 5 лет – 38,7 %. Более длительные сроки заболевания наблюдались у 1/5 части больных (17,5 %). Сопутствующая патология среди пациентов гнездной алопецией была представлена диффузным зобом различной степени (51 %), железодефицитной анемией (32,9 %), заболеваниями желудочно-кишечного тракта (27,7 %).

У всех больных были проведены имунногистохимические исследование сигналов Wnt1 и BMP в коже пациентов гнездной алопецией по стандартному методу извлечения антигена: стандартный метод поиска антигена термоиндуцированные эпитопы индексирование (HIER) в поисковом буфере с pHом 6, используя котел давления (Decloaking камеру, Biocare Medical, Walnut Creek, CA, США) в качестве источника тепла. HIER выполняется путем нагревания слайдов TMA, погруженных в буфер для извлечения на 4 минуты при 125°C в котле под давлением. После завершения кипения слайды остаются в котле под давлением и им дают остыть до 90°C. Общее время обработки составляет около 45 минут. Исследование тирозинкиназных рецепторов и TIMP1 в крови пациентов с гнездной алопецией проведены автоматизированным иммуноферментным методом на аппарате «HumareaderSingle». Результаты анализов учитывали спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Измерения проводили сразу после остановки реакции:

1. Добавляется 100 мкл каждого стандарта (раздел стандартного препарата 10) и образца в соответствующие лунки. Инкубируется в течение 2,5 ч при комнатной температуре или в течение ночи при температуре 4°C при осторожном встряхивании.

2. Промывается 4 раза с 1X промывочным раствором. Мытье, заполнив каждую лунку с 1X промывочным раствором (300 мкл) с использованием многоканальной пипетки. После последней промывки удаляетсяоставшаяся 1X промывочного буфера аспирацией или декантацией. Переворачивается планшет и промокается чистыми бумажными полотенцами.

3. Добавляется 100 мкл 1X биотинилированного timp1 для обнаружения антител (раздел 9 Подготовка реагентов) в каждую лунку. Инкубируется в течение 1 часа при комнатной температуре при осторожном встряхивании.

4. Повторяется промывание как на шаге 2.

5. Добавляется 100 мкл 1X HRP-стрептавидин раствора в каждую лунку. Инкубируется в течение 45 минут при комнатной температуре при осторожном встряхивании.

6. Повторяем промывание как на шаге 2.

7. Добавляется 100 мкл TMB One-Step Субстрат Реагент в каждую лунку. Инкубируется в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте при осторожном встряхивании.

8. Добавляется 50 мкл стоп-раствора в каждую лунку при 450 нм.

Результаты исследования. При очаговых формах гнездной алопеции – наблюдалась слабо положительная реакция Wnt1, склероз вокруг волосяного фолликула, проникновение лимфоцитов в фолликул *(см. вклейку фото 11)*.

При субтотальных формах гнездной алопеции отмечалась также слабо положительная окраска Wnt1, а также атрофичные волосяные фолликулы, заполненные роговыми массами, вокруг волосянных фолликулов -лимфогистоцитарная инфильтрация *(см. вклейку фото 12)*.

При тотальных формах гнездной алопеции наблюдалась слабо положительная окраска сигнала BMP, отек, разрыхленные коллагеновые волокна и гистоциты *(см. вклейку фото 13)*.

При универсальных формах отмечалась слабо положительная реакция сигнала BMP, а также фолликулы были атрофичны, коллагеновые волокна вокруг фолликулов отечны, фиброзно изменены, наблюдались единичные лимфоциты *(см. вклейку фото 14)*.

Результаты иммуногистохимического анализа Wnt1 и BMP сигналов показали, что на начальных стадиях гнездной алопеции все же отмечается регенерация волосянного фолликула, что нельзя сказать о более тяжелых формах – тотальной и универсальной, когда наблюдалось увеличение ингибирующих сигналов морфогенеза волосянного фолликула.

В нашем исследовании были также исследованы активность тирозинкиназных рецепторов, через непосредственно которых факторы роста проникают в клетку и увеличивают митоз и дифференцировку клетки волосянного фолликула (табл. 1). Так, при ограниченной форме гнездной алопеции концентрация ERBB составила $0{,}018 \pm 0{,}007$ pg/ml ($P < 0{,}01$), при распространенной форме – $0{,}011 \pm 0{,}009$ pg/ml ($P < 0{,}001$), при универсальной – $0{,}007 \pm 0{,}001$ pg/ml ($P < 0{,}001$), тогда как в контрольной группе аналогичный показатель составил $0{,}04 \pm 0{,}002$ pg/ml. У пациентов с очаговой и полиочаговой формой гнездной алопеции концентрация TIMP1 составила $2{,}4 \pm 0{,}12$ pg/ml ($P < 0{,}001$), у пациентов с субтотальной и тотальной формами – $0{,}9 \pm 0{,}05$ pg/ml ($P < 0{,}001$), и у пациентов с универсальной формой – $0{,}7 \pm 0{,}06$ pg/ml ($P < 0{,}001$).

Таблица 1

Концентрация тирозинкиназных рецепторов и ингибиторов матриксных металлопротеиназ в крови больных гнездной алопецией

Биологические молекулы (pg/ml)	Контрольная группа (*n*=35)	Больные гнездной алопецией (n=68)		
		очаговая, полиочаговая, лентовидная (*n*=30)	тотальная и субтотальная (*n*=26)	универсальная форма (*n*=12)
Тирозинкиназные рецепторы (ERBB)	0,04±0,002	0,018±0,007**	0,011±0,009***	0,007±0,001***
Ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP)	3,7±0,09	2,4±0,12***	0,9±0,05***	0,7±0,06***

Примечание: * – различия относительно данных контрольной группы значимы (** – P<0,01, *** – P<0,001).

Результаты исследования показали достоверное снижение активности тирозинкиназных рецепторов и ингибиторов матриксных металлопротеиназ. Следует отметить, что данное снижение коррелировало с увеличением тяжести гнездной алопеции. Такие низкие показатели ингибиторов матриксных металлопротеиназ приводят к увеличению активности матриксных металлопротеиназ, разрушающих соединительную ткань внеклеточного матрикса вокруг волосяных фолликулов и создающих неблагоприятную атмосферу для жизнедеятельности сосочков волосяных фолликулов, состоящих из фибробластов соединительной ткани. В результате наблюдается изменение ритма волосяного фолликула, и увеличение количества волос на скальпе в стадии телогена. Причем, при универсальной форме гнездной алопеции наблюдались более низкие показатели TIMP1, что подтверждает наиболее выраженную деградацию соединительной ткани внеклеточного матрикса волосяных фолликулов при аутоиммунном патологическом процессе. Также матриксные металлопротеиназы участвуют в воспалительном процессе, «расчищая» путь нейтрофилов в зону воспаления, и этот факт доказывает низкие показатели TIMP1 у пациентов гнездной алопецией с аутоиммунным воспалением в очагах. Основываясь на данных рецепторной системы тирозинкиназ, предположительно, поступление сигналов в клетку от факторов роста и, в последующем, этапы фосфорилирования заторможены и доказывают преждевременный переход волосяного фолликула из стадии анагена в стадию телогена в результате снижения пролиферации и дифференцировки клеток у пациентов гнездной алопецией.

ВЫВОДЫ

Проведенные исследования активности сигнальных молекул и молекул межклеточного матрикса, тирозинкиназных рецепторов свидетельствуют о сложной, многоуровневой системе регуляции роста волос и их отклонения у пациентов гнездной алопецией открывают новые патогенетические механизмы развития заболевания, а в дальнейшем, приведут к созданию новых методов терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В. Алопеция. – М., 2000. С. 187.
2. Гаджигороева, А.Г. Болезни волос: классификация. Нерубцовые алопеции Дерматология. 2008. С. 1.
3. Зарудий Р.Ф., Ахмеров Р.Р. Электронный журнал «Регенеративная хирургия», УДК616.5-085:615.38. 2005. № 3.
4. Breyer B., Vanichakarn P., Szatkowski J.P., Park J.Y., He T. Osteogenic Activity of the Fourteen Types of Human Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) // J Bone Joint Surg Am. 85. 2003. P. 1544–1552.
5. Botchkarev V., Paus R. Molecular biology of hair morphogenesis: Development and cycling. J. Exp. Zool. 2003. Vol. 298(1). P. 164–180.
6. Botchkareva N.V., Khlgatian M., Longley B.J., Botchkarev V.A., Gilchrest B.A. SCF/c-kit signaling is reguired for cycle regeneration of the hair pigmentation unit. FASEB J. 2001. Vol. 15(3). P. 645–58.
7. Clark A.F. Synergistic Signaling from Extracellular Matrix–Growth Factor Complexes. Journal of Investigative Dermatology. 2008. Vol. 128. P. 1354–1355.
8. Doanes A.M., et al., VEGF Stimulates MAPK through a Pathway That Is Unique for Receptor Tyrosine Kinases. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1999. Vol. 255(2). P. 545–548.
9. Hoeben A., et al., Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. Pharmacology Review. 2004. Vol. 56. P. 549–580.

10. Kozlowska U., Blume-Peytavi U., Kodelja V. et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in various compartments of the human hair follicle. Arch Dermatol Res 1998. Vol. 290. P. 661–668.
11. Oro A.E., Higgin K.M. Hair cycle regulation on Hedgehog signal reception. Dev. Biol. 2003. Vol. 255(2). P. 238–248.
12. Plikus M.V., Mayer J.A., de la Cruz D., Baker R.E., Maini P.K., Maxson R., et al. Cyclic dermal BMP signaling regulates stem cell activation during hair regeneration. Nature. 2008. Vol. 451(17). P. 340–345.
13. Rushton, D.H., Nutritional factors and hair loss. Clin Exp Dermatol., 2002. 27(5). P. 396–404.
14. Sato N., Leopold P.L., Crystal R.G. Induction of the hair growth phase in postnatal mice by localized transient expression of Sonic hedgehog. J. Clin. Invest. 1999. Vol. 104(7). P. 855–64.
15. Simonetti O., et al., Expression of vascular endothelial growth factor, apoptosis inhibitors (survivin and p16) and CCL27 in alopecia areata before and after diphencyprone treatment: an immunohistochemical study. British Journal of Dermatology. 2004. Vol. 150(5). P. 940–948.
16. Siwik D.A. et al. Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix mettalloproteinase activitiy cardiac fibroblasts // Am. J. Physiol. 2001. Vol. 280. P. 53–60.
17. Stenn K., Parimoo S., Prouty S.M. Growth of the hair follicle: a cycling and regenerating biological system. In: Chuong C.M., ed. Molecular basis of epithelial appendage morphogenesis. Springer-Verlag; 1998. P. 111–130.
18. Sulem P., Gudbjartsson D.F., Stacey S.N., Helgason A., Rafnar T., Magnusson K.P., Manolescu A., Karason A., Palsson A., Thorleifsson G., Jakobsdottir M., Steinberg S., and 13 others. Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans// Nature Genet. 39. 2007. P. 1443–1452.
19. Tak W.J., Chung Y.S., Ro BI. A clinical study on alopecia areata (1996–2000) (TGF–VI)//Korean J Dermatol. 2002. Vol. 40(7). P. 791–800. Korean.
20. Tan E., Tay Y.K., Goh C.L., Chin Giam Y. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore – a study of 219 Asians // Innt J Dermatol. 2002. Vol. 41(11). P. 748–753.
21. Villasante Fricke A.C., Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review.// Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015 Jul 24. Vol. 8. P. 397–403. doi:10.2147/CCID.S53985.
22. Xie Y., Upton Z., Richards S., Rizzi S.C., Leavesley D.I. Hyaluronic acid: evaluation as a potential delivery vehicle for vitronectin:growth factor complexes in wound healing application.J Control Release. 2011. Vol. 153(3). P. 225–232.
23. Xing L., Dai Z., Jabbari A., et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition // Nat. Med. 2014. Vol. 20(9). P. 1043–1049.
24. Yano K., Brown L.F., Detmar M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. Clinical Investigation. 2001. Vol. 107(4). P. 409–417.
25. Zimber M.P., Ziering C., Zeigler F., Hubka M., Mansbridge J.N., Baumgartner M., et al. Hair regrowth following a Wnt- and follistatin containing treatment: safety and efficacy in a first-in-man phase 1 clinical trial. J. Drugs. Dermatol. 2011. P. 10.

УДК: 616.2122+616.28+616-056.3+615.8

ALLERGIK RINIT BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA GENETIK MARKERLAR TAHLILI

V.F. BAYBEKOVA

Respublika ixtisoslashtirilgan allergologiya va klinik immunologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Toshkent, O‘zbekiston

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ.

В.Ф. Байбекова

Аллергический ринит – это заболевание со сложным системным патогенезом, возникающее при контакте с аллергенами внешней среды. Патогенез этого заболевания основан на взаимодействии иммунологических, генетических, эпигенетических факторов и факторов окружающей среды. Одним из генетических факторов являются полиморфизмы, которые влияют на иммунную систему, воспалительные реакции и механизмы клеточной защиты. В ходе исследования были изучены полиморфизмы генов IL13, IL10, IL18 и установлена их роль в развитии аллергического ринита.

Ключевые слова: аллергический ринит, генотип, локус, IL13, Il10, IL18.

SUMMARY

ANALYSIS OF GENETIC MARKERS IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

V. F. Baybekova

Allergic rhinitis is a disease with a complex systemic pathogenesis that occurs upon contact with environmental allergens. The pathogenesis of this disease is based on the interaction of immunological, genetic, epigenetic and environmental factors. One of the genetic factors is polymorphisms that affect the immune system, inflammatory responses, and cellular defense mechanisms. In the course of the study, polymorphisms of the IL13, IL10, and IL18 genes were studied and their role in the development of allergic rhinitis was established.

Keywords: allergic rhinitis, genotype, locus, IL13, Il10, IL18.

XULOSA

ALLERGIK RINIT BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA GENETIK MARKERLAR TAHLILI

V.F. Baybekova

Allergik rinit – organizm tashqi muhit allergenlari bilan kontaktga kirishganda paydo bo‘ladigan keng qamrovli va tizimli patogenezga ega bo‘lgan kasallik bo‘lib, kasallik patogenezi immunologik, genetik, epigenetik va ekologik omillarning o‘zaro ta’siriga asoslanadi. Genetik omillardan biri polimorfizmlar bo‘lib, ular immun tizimi, yallig‘lanish reaksiyalari va hujayra himoya mexanizmlariga ta’sir qiladi. Tadqiqotda IL13, IL10, IL18 genlari polimorfizmlari o‘rganilib, ularning allergik rinit rivojlanishidagi roli aniqlandi.

Kalit so‘zlari: allergik rinit, genotip, lokus, IL13, Il10, IL18.

Kirish. Allergik kasalliklar – bu inson organizmining turli allergenlarga nisbatan haddan tashqari himoya reaksiyasi bo‘lib, immun tizimi ularni zararli deb qabul qiladi va javob sifatida klinik simptomlar paydo bo‘ladi [1]. Bu kasalliklar asosan nafas yo‘llari, teri, hazm tizimi va ichki a’zolarga ta’sir qilib, turli xil klinik ko‘rinishlarga ega bo‘lishi mumkin. Allergik rinit, bronxial astma, atopik dermatit, oziq-ovqat allergiyasi, anafilaktik shok, dori allergiyasi, insekt allergiyasi va kontakt dermatit kasallikning keng tarqalgan turlari hisoblanadi [2].

Allergenlar, genetik, ekologik, immunologik va boshqa (stress va sog‘liq holati) omillar allergik kasalliklar rivojlanishining asosiy sabablari sifatida ko‘rsatiladi. Ilmiy tadqiqotlarda ushbu omillar o‘rtasidagi bog‘liqlik keng o‘rganilgan va har bir populyatsiyada kasallikning rivojlanish xavfi turlicha ekanligi ko‘rsatilgan [3, 4, 5]. Kasallikning rivojlanishida genetik moyillik asosiy omil sifatida ahamiyatli bo‘lsa-da, uning rivojlanishiga boshqa omillar, jumladan, allergenlar, ekologik, immunologik, stress va sog‘liq holati omillari ham ta’sir ko‘rsatadi [6].

Populyatsiyalarga xos genetik mutatsiyalar, polimorfizmlar va boshqa genetik variantlar muayyan kasalliklarga moyillik darajasini oshirishi yoki kamaytirishi mumkin [7]. Bu populyatsiyaning geografik joylashuvi, evolyutsion jarayonlari, ijtimoiy-etnik faktorlari bilan bog‘liqdir. Ma’lumki, allergik kasalliklarning rivojlanishida ayrim diagnostik gen polimorfizmlari immun tizimining reaksiyasini o‘zgartirib, allergiyaga bo‘lgan genetik moyillikni oshiradi. Ushbu genetik o‘zgarishlar immun tizimi reaksiyasi, yallig‘lanish jarayonlari va allergenlarga nisbatan sezgirlikka ta’sir qilganligi sababli allergik kasalliklarning rivojlanishiga olib keladi. Genetik omillar va atrof-muhit omillari o‘rtasidagi o‘zaro ta’sir kasallik xavfini yanada kuchaytiradi [8, 9, 10].

Allergik kasalliklar, jumladan allergik rinit, bronxial astma va atopik dermatit rivojlanishida prognostik genetik markyorlar, xususan, FLG(2282 del CAGT, R501X(rs61816761), S3247X(rs11200014) va R2447X (rs41313645)), IL13 (rs1800925 va rs20541), IL10 (rs1800896), IL18 (rs1946518), ADRB2, GSTM1, GSTP1 Ile105Val, GSTP1 Ala114Val, eNOS T786C, SOD2 Ala16Val, CD14 C-159T, TLR4 Thr399Ile kabi polimorfizmlar kasallikka moyillik, uning og‘irlik darajasi va davolashga ta’sir ko‘rsatadi [11, 12, 13, 14]. Ushbu markyorlar allergik kasalliklarning rivojlanish xavfini aniqlash, profilaktika va personallashgan davolash usullarini ishlab chiqishda katta ahamiyatga ega. Ular asosida kasallikni erta aniqlash va bemorga individual yondashuvni ta’minlash imkoni paydo bo‘ladi [15].

Material va uslublar. Tadqiqotga kiritilgan bemorlar va shartli sog‘lom nazorat guruhi o‘rtasida o‘tkazilgan klinik hamda molekulyar genetik tekshiruv natijalarini statistik baholash uchun bemorlar guruhlarga bo‘lib o‘rganildi. Allergik rinit tashxisi qo‘yilgan 214 nafar bemor va shartli sog‘lom shaxslar (tekshiruv vaqtida hamda anamnezida allergik kasalliklar belgilarini boshdan kechirmagan) guruhida 120 nafarni tashkil etdi. Statistik baholashning birinchi bosqichida bemorlar soni va shartli sog‘lom nazorat guruhi o‘rtasida, keyingi bosqichida tadqiqotga kiritilgan bemorlar guruhi o‘rtasida tashxis bo‘yicha taqqoslash amalga oshirildi.

Barcha namunalar molekulyar-genetik tekshiruv uchun mo‘ljallangan 3 % EDTA (etilendiamintetrasirka kislota)li vakuum probirkalarga tekshiruv obyekti sifatida venadan qon namunasi olinib, klinik hamda molekulyar genetik tadqiqotlar uchun ishlatildi.

DNK ekstraksiyasi uchun QIAamp DNA Blood Kits 250 (QIAGEN Inc., Valencia, CA,, AQSh) to‘plami, Praymerlar, flyuorestsent zondli allel spetsifik praymerli to‘plamlar, SDS, bor kislotasi, kaliy

gidroksid, proteinaza K fermenti, tris, magniy xlorid, natriy xlorid, EDTA, Fenol-Xloroform-Izoamil(25:24:1) spirti aralashmasi, etil spirti, Taq-polimeraza, 70 % spirt, TE bufferi, Hi-Di formamid, ExoSAP-IT™ PCR Product Cleanup Reagent» (Applied Biosystems, AQSH), BigDye XTerminator™ Purification Kit (Applied Biosystems, AQSH) va Bigdye terminator v3.1 cycle sequencing kit (Applied Biosystems, AQSH) va bioinformatik dasturlar paketlaridan foydalanildi.

Natija. Allergik rinitning kelib chiqish sabablari genetik omillarga bog‘liq bo‘lishi empirik tahlilni talab etadi. Bu tahlilda asosiy e’tibor, allergik rinitga bo‘lgan moyillikni belgilab beruvchi genetik omillarga qaratilgan. Quyida o‘tkazilgan IL gen polimorfizmlarning tahlil natijalari keltirilgan (1-jadval).

1-jadval

Tekshiruvdagi guruh (vakillar soni-n)	**IL-13 (rs1800925)**			**IL-13 (rs20541)**		
	CC	**CT**	**TT**	**GG**	**GA**	**AA**
AR (214)	31(14 %)	153(72 %)	30(14 %)	106(48 %)	90(41 %)	18(11 %)
Nazorat guruhi (120)	18(16 %)	95(78 %)	7(6 %)	62(52 %)	51(42 %)	7(6 %)
Tekshiruvdagi guruh (vakillar soni -n)	IL-10 (rs1800896)			IL-18 (rs1946518)		
	AA	AG	GG	GG	GT	TT
AR (214)	103(49 %)	64(30 %)	45(21 %)	68(32 %)	115(52 %)	31(16 %)
Nazorat guruhi (120)	63(55 %)	39(32 %)	18(13 %)	61(50 %)	24(21 %)	35(29 %)

IL13 sitokini Th2 immun javobining asosiy qismi bo‘lib, nafas yo‘llaridagi epiteliy hujayralari, makrofaglar va boshqa immun hujayralar tomonidan ishlab chiqariladi. IL13 IgE antitanalarini ishlab chiqarilishini rag‘batlantiradi, mukoid (shilliq) ishlab chiqarilishini oshiradi va yallig‘lanish jarayonlariga sabab bo‘lib, bu uning allergik reaksiyalardagi asosiy roli hisoblanadi. IL13 rs1800925 polimorfizmidagi C→T nukleotid almashinuvi genning promotor hududida joylashgan bo‘lib, IL13 ekspressiyasini kuchaytiradi. Bu allergik reaksiyalarni kuchaytirib, kasallikning og‘ir shakllari rivojlanishiga olib kelishi mumkin. T alleliga ega shaxslarda allergik kasalliklarning og‘ir kechishi kuzatilishi mumkin. rs20541 polimorfizmdagi G→A nukleotid almashinuvi aminokislota tuzilishini o‘zgartiradi, bu esa IL13 retseptorlariga bog‘lanish qobiliyatini oshiradi. Bu allergik reaksiyalar, jumladan, IgE miqdorini oshirib, allergik rinitning og‘ir shakllariga sabab bo‘ladi. IL13 (rs1800925) polimorfizmi bo‘yicha olingan natijalar allergik rinit (214 nafar) bilan nazorat guruhi o‘rtasida CC va CT genotiplari orasida statistik ahamiyatli farq ($\chi^2 = 8,85$, $p < 0,01$) aniqlangan. Umuman olganda, IL13 polimorfizmi allergik rinit rivojlanishida muhim rol o‘ynaydi. CC genotipi bilan CT genotipi o‘rtasidagi farqlar allergik rinit holatlarida genetik xususiyatlarning ahamiyatini ko‘rsatadi.

IL13 (rs20541) polimorfizmi bo‘yicha olingan natijalar allergik rinit (214 nafar) va nazorat guruhi o‘rtasida GG va GA genotiplari orasida statistik ahamiyatli farq ($\chi^2 = 6,25$, $p < 0,05$) kuzatildi, bu esa CC genotipi bilan GA genotipi o‘rtasidagi farqning ahamiyatini ko‘rsatadi. Umuman olganda, IL13 (rs20541) polimorfizmi allergik rinit rivojlanishida muhim rol o‘ynashi mumkin. Allergik rinitda GG genotipi bilan GA genotipi orasidagi farqlar genetik xususiyatlarning ahamiyatini ko‘rsatadi. Kelgusi tadqiqotlarda bu polimorfizmning allergik rinit rivojlanishidagi mexanizmlarini aniqlash uchun keng qamrovli tadqiqotlar o‘tkazish muhimdir.

IL10 (rs1800896) polimorfizmi bo‘yicha olingan natijalar allergik rinit va nazorat guruhi o‘rtasidagi statistik jihatdan ahamiyatli farqlarni ko‘rsatmaydi. AA, AG va GG genotiplari uchun Odds Ratio (OR) qiymatlari barcha hollarda 1ni qamrab oladi, bu esa allergik rinitning rivojlanishiga genotiplarning ta’siri haqida aniq xulosalar chiqarish imkonini bermaydi. AA genotipi uchun OR 0,91, AG genotipi uchun 0.86, va GG genotipi uchun 1,46 ni tashkil etadi, ammo ularning barchasi statistik ahamiyatsizdir ($p > 0,05$). Ushbu natijalar IL10 (rs1800896) polimorfizmini allergik rinitning rivojlanishiga ta’sir qilmaydigan genetik faktor sifatida baholanishni ko‘rsatadi. IL10 (rs1800896) polimorfizmining allergik rinit bilan bog‘liq genotipik farqlarini o‘rganishga qaratilgan statistik tahlil natijalari allergik rinit va nazorat guruhi o‘rtasida genotiplar bo‘yicha sezilarli farqlar mavjudligini ko‘rsatmoqda. χ^2 testi natijalari ($p < 0,001$) allergik rinit va nazorat guruhi o‘rtasida statistik ahamiyatli farqlarni ko‘rsatmoqda. Odds Ratio (OR) natijalari shuni ko‘rsatdiki, AA va AG genotiplari allergik rinit rivojlanishida kamroq ahamiyatga ega ($OR < 1$), GG genotipi esa bu kasalliklar uchun yuqori xavfni ifodalaydi ($OR > 1$). Bu natijalar IL10 polimorfizmining allergik rinit rivojlanishidagi rolini ko‘rsatib beradi va kelajakdagi tadqiqotlar uchun asos yaratib beradi. Tadqiqot natijalari, shuningdek, genetik omillarning allergik rinit bilan bog‘liqligini tushunishga yordam beradi va potensial profilaktika hamda davolash strategiyalarini ishlab chiqishda qo‘llanilishi mumkin. Ushbu ma’lumotlar allergik rinit bo‘yicha ilmiy tadqiqotlar va klinik amaliyotda foydalanish uchun muhim ahamiyatga ega. IL10 anti-inflamator (yallig‘lanishga qarshi) sitokin

bo‘lib, yallig‘lanish reaksiyalarini nazorat qiladi. U makrofaglar, T hujayralar va monotsitlar tomonidan ishlab chiqariladi. IL10 Th1 javoblarini pasaytiradi, bu esa Th2 reaksiyalarini kuchaytirishi mumkin, bu esa o‘z navbatida, allergik kasalliklar rivojlanishiga olib kelishi mumkin. IL10 rs1800896 polimorfizmidagi C→A nukleotid almashinuvi IL10 ekspressiyasini pasaytiradi. Bu immun tizimidagi yallig‘lanishga qarshi reaksiyalar kamayishiga va allergik reaksiyalarning kuchayishiga sabab bo‘ladi. A alleliga ega bo‘lgan shaxslarda allergik rinit og‘ir kechishi va davolash qiyinlashishi mumkin.

IL18 (rs1946518) polimorfizmi allergik rinit guruhi va nazorat guruhi o‘rtasida muhim farqni ko‘rsatadi. χ^2 testi natijasi 73,96 tashkil etib, p-qiymati $p < 0,001$, bu statistik jihatdan ahamiyatli farqni ko‘rsatadi. Odds Ratio (OR) 0,24 ekanligi allergik rinitga moyillikni kamaytiradigan omil sifatida baholanadi. Ishonch intervallari (CI) esa [0,12, 0,49] ni qamrab oladi, bu natijalar polimorfizmning allergik rinit rivojlanishidagi muhim rolini aniqlaydi. IL18 (rs1946518) polimorfizmining allergik rinit bilan bog‘liq genotipik farqlarini o‘rganish natijalari statistik tahlil orqali sezilarli farqlar mavjudligini ko‘rsatdi. χ^2 testi natijalari allergik rinitda $\chi^2 = 12,85$ ($p < 0,01$) ko‘rsatdi. Odds Ratio (OR) tahlillari natijalari, GG genotipi allergik rinitda kamroq ta’sir ko‘rsatishini ($OR = 0,67$) va GT genotipi esa yuqori ahamiyatga ega ekanligini ($OR = 1,15$) ko‘rsatadi. TT genotipi esa nazarda tutilgan kasallik bo‘yicha ahamiyatga ega emasligini anglatadi. Ushbu natijalar IL18 polimorfizmining allergik rinitning rivojlanishidagi roli haqidagi tushunchalarni kengaytirishga yordam beradi va profilaktika hamda davolash strategiyalarini ishlab chiqishda muhim ahamiyat kasb etadi.

IL13, IL10 va IL18 polimorfizmlari bo‘yicha olingan natijalar allergik rinit rivojlanishida genetik omillarning ahamiyatini ko‘rsatadi. IL13 (rs1800925) polimorfizmi bo‘yicha allergik rinit va nazorat guruhi o‘rtasida statistik jihatdan ahamiyatli farqlar aniqlangan. Allergik rinitda CC va CT genotiplari orasida statistik farqlar ($\chi^2 = 8.85$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 5,14$, $p < 0,05$) aniqlangan. IL13 (rs20541) polimorfizmida esa allergik rinitda GG va GA genotiplari o‘rtasida statistik farqlar kuzatilgan ($\chi^2 = 6,25$, $p < 0,05$). IL10 (rs1800896) polimorfizmi allergik rinit rivojlanishiga ta’sir qilmaydigan genetik faktor sifatida baholangan, genotiplar orasida statistik farqlar aniqlanmagan ($p > 0,05$). IL18 (rs1946518) polimorfizmida allergik rinitda ($\chi^2 = 12,85$, $p < 0,01$) sezilarli farqlarni ko‘rsatadi. Ushbu natijalar, umumiy olganda, IL13, IL10 va IL18 polimorfizmlarining allergik rinit rivojlanishidagi roli haqidagi tushunchalarni kengaytirib, individual profilaktika va davolash strategiyalarini ishlab chiqish uchun asos bo‘lishi mumkin.

IL13 (rs1800925) polimorfizmining allergik rinitdagi taqsimoti o‘rganildi va turli etnik guruhlar bilan taqqoslandi. Allergik rinitda CC genotipi 14 % (31 nafar), CT genotipi 72 % (153 nafar) va TT genotipi 14 % (30 nafar) bo‘lib, Osiyo davlatlari, ayniqsa, Yaponiya (CC: 14 %, CT: 66 %, TT: 20 %) va Janubiy Koreya (CC: 13 %, CT: 73 %, TT: 14 %) natijalari bilan yaqin o‘xshashlikni ko‘rsatdi. Tahlillar asosidagi tadqiqot natijalari Osiyo mamlakatlari, ayniqsa, Yaponiya va Xitoydagi natijalar bilan yaqin o‘xshashlikni ko‘rsatdi. IL13 (rs1800925) polimorfizmining turli populyatsiyalar o‘rtasidagi taqsimoti allergik kasalliklarning tarqalishiga ta’sir qiluvchi genetik omillarni yanada chuqurroq o‘rganishni talab etadi.

IL13 (rs20541) polimorfizmining allergik rinitdagi taqsimoti tahlil qilindi. Allergik rinitda GG genotipi 48 % (106 nafar), GA genotipi 41 % (90 nafar) va AA genotipi 11 % (18 nafar) bo‘lib, bu natijalar Italiya (GG: 45 %, GA: 44 %, AA: 11 %) va Yaponiya (GG: 43 %, GA: 45 %, AA: 12 %) bilan yaqin o‘xshashlikni ko‘rsatdi. IL13 (rs20541) polimorfizmining turli etnik guruhlardagi taqsimoti allergik rinitning tarqalishi va genetik omillari borasida yanada chuqurroq o‘rganishlarni talab qiladi.

IL10 (rs1800896) polimorfizmining allergik rinit bilan bog‘liqligi tahlil qilindi. Allergik rinitda AA genotipi 49 % (103 nafar), AG 30 % (64 nafar) va GG 21 % (45 nafar) holatda kuzatildi. Nazorat guruhida AA genotipi 55 % (63 nafar), AG 32 % (39 nafar) va GG 13 % (18 nafar) hisoblandi. Tadqiqot natijalari, yuqoridagilardan kelib chiqib, IL10 (rs1800896) polimorfizmining allergik rinit tarqalishini va turli etnik guruhlardagi genotip taqsimotini ko‘rsatadi. AA genotipi allergik rinitda (49 %) eng ko‘p uchraydi. Natijalar Afrika, Yevropa va Osiyo davlatlaridagi o‘zga polimorfizmlar bilan solishtirilganda umumiy trendlarni tasvirlab berdi.

IL18 (rs1946518) polimorfizmining allergik rinitda sodir bo‘luvchi genetik jarayonlardagi roli tahlil qilindi. Allergik rinitda GG genotipi 32 % (69 nafar), GA genotipi 45 % (100 nafar) va AA genotipi 23 % (50 nafar) bo‘lgan. Nazorat guruhida GG genotipi 40 % (45 nafar), GA genotipi 50 % (54 nafar) va AA genotipi 10 % (10 nafar) bo‘lgan. Tahlillar natijalari, IL18 (rs1946518) polimorfizmining allergik rinitdagi genotiplarning kamchiliklarini ham ko‘rsatdi. Natijalar, ilmiy izlanishlar bilan mos kelib, genetik polimorfizmlarning ahamiyatini tasdiqlaydi. IL18 kuchli proinflamator (yallig‘lantiruvchi) sitokin bo‘lib, immun tizimi javobini rag‘batlantiradi va Th1 javobini kuchaytiradi. IL18 asosan makrofaglar va dendrit hujayralari tomonidan ishlab chiqariladi va IFN-γ (interferon-γ) ishlab chiqarilishini oshirib, allergik rinitning kuchli yallig‘lanish reaksiyasiga sabab bo‘ladi. IL18 rs1946518 polimorfizmdagi C→A nukleotid almashinuvi IL18 genining ekspressiyasini oshiradi, bu esa kuchli yallig‘lanish reaksiyalariga va allergik kasalliklarning og‘ir kechishiga sabab bo‘lishi mumkin. A alleliga ega shaxslarda kasallikning og‘ir shakllari kuzatilishi ehtimoli yuqori.

Xulosa. IL13 (rs1800925) polimorfizmidagi CT genotipi allergik rinitdan himoyalovchi omil sifatida belgilangan bo‘lsa, TT genotipi kasallikning

rivojlanish ehtimolini oshiradi. Allergik rinitda TT va CT genotiplari o‘rtasida sezilarli farqlar aniqlangan. Bu polimorfizm allergik rinitning og‘ir kechishiga olib kelishi mumkin.

IL13 (rs20541) polimorfizmi allergik rinitda GG va GA genotiplari o‘rtasida statistik ahamiyatli farq kuzatilgan. Bu genetik variantlarning populyatsiyalarga xos xususiyatlarini chuqurroq o‘rganishni talab etadi.

IL10 (rs1800896) polimorfizmidagi AA, AG va GG genotiplari allergik rinit rivojlanishiga ta’sir qiluvchi omil emas, chunki ular o‘rtasida sezilarli farq aniqlanmagan ($p > 0,05$).

IL18 (rs1946518) polimorfizmi: Allergik rinit guruhi va nazorat guruhi o‘rtasida muhim farqlar aniqlangan ($\chi^2 = 73,96$, $p < 0,001$) va bu polimorfizm allergik rinit rivojlanish xavfini kamaytiruvchi omil sifatida namoyon bo‘ladi (OR = 0,24, 95 % CI: 0,12–0,49).

Tekshirilgan genlar assotsiatsiyalari global populyatsiyalarda qayd etilgan genotip taqsimotlari bilan qisman o‘xshash bo‘lsa-da, ma’lum o‘ziga xosliklar mavjud. Bu genetik omillar, ekologik ta’sirlar, shu jumladan ekologik toksik moddalar va geografik omillarga bog‘liq bo‘lishi mumkin. Tadqiqot natijalari mahalliy populyatsiyalarda allergik rinit bilan bog‘liq genetik xavflarni yaxshiroq tushunishga yordam beradi. Qo‘shimcha tadqiqotlar esa genetik va ekologik omillarning o‘zaro ta’sirini yanada chuqurroq o‘rganish imkonini beradi.

ADABIYOTLAR

1. Brożek J. L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines–2016 revision // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017. T. 140. № 4. C. 950–958.
2. Daschner A., González Fernández J. Allergy in an evolutionary framework. J Mol Evol. 2020. Vol. 88. P. 66–76. doi: 10.1007/s00239-019-09895-3.
3. Cheng R., Li M., Zhang H., Yao Z. (2014). Filaggrin Gene Mutations in Asian Races. In: Thyssen J., Maibach H. (eds) Filaggrin. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54379-1-13
4. Choi B.Y., Han M., Kwak J.W., Kim T.H. Genetics and Epigenetics in Allergic Rhinitis. Genes (Basel). 2021 Dec 17. Vol. 12(12). 2004. doi:10.3390/genes12122004. PMID: 34946955; PMCID: PMC8700872.
5. Falcon RMG and Caoili SEC (2023) Immunologic, genetic, and ecological interplay of factors involved in allergic diseases. Front. Allergy 4:1215616. doi: 10.3389/falgy.2023.1215616
6. Falcon R.M.G., & Caoili S.E.C. Immunologic, genetic, and ecological interplay of factors involved in allergic diseases // Frontiers in Allergy. 2023. doi: 10.3389/falgy.2023.1215616.
7. Komatsu Y., Tsuboi K., Yoshii Y., Nose T. (1996). The Correlation Between flg Gene Expression and the Progression of Glioma. In: Nagai, M. (eds) Brain Tumor. Springer, Tokyo. https://doi.org/10.1007/978-4-431-66887-9-20
8. Li M., Liu J.B., Liu Q. et al. Interactions between FLG mutations and allergens in atopic dermatitis. Arch Dermatol Res 304. 2012. P. 787–793. https://doi.org/10.1007/s00403-012-1282-9
9. Ochoa-Aviles C, Morillo D, Rodriguez A, et al. (2020) Correction: Prevalence and risk factors for asthma, rhinitis, eczema, and atopy among preschool children in an Andean city. PLoS One. 202015(7): e0236843.
10. Paul B.S., Gupta, R.K. & Gupta D. Respiratory Diseases. Springer, 2019. ISBN: 978–9813292147.
11. Perkin MR, Strachan DP. The hygiene hypothesis for allergy–conception and evolution. Front Allergy. 2022. Vol. 3. P. 1–17. doi: 10.3389/falgy.2022.1051368
12. Toskala E., Kennedy D.W. Asthma risk factors. Int Forum Allergy Rhinol. 2015 Sep; 5 Suppl 1 (Suppl 1): S11–6. doi: 10.1002/alr.21557.
13. Traidl-Hoffmann C., Zuberbier T., & Werfel T. Allergic Diseases – From Basic Mechanisms to Comprehensive Management and Prevention. Springer. 2022. doi: 10.1007/978-3-030-84048-8.
14. Altayari W. ‘DNA Extraction: Organic and Solid Phase’, Methods Mol. Biol., 1420. 2016. P. 55–68. doi:10,1007/978-1-4939-3597-0-5.
15. Петрова С.Ю. и др. Современная концепция патогенеза атопических заболеваний //Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2019. № 1. С. 72–79.

УДК: 616.5+616.248-07-08

ГРИБКОВАЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ – ПРЕДИКТОР ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Н.П. АЙДАРОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр аллергологии и клинической иммунологии, Ташкент, Узбекистан

XULOSA

ZAMBURUG‘LI SENSIBILIZASIYA BRONXIAL ASTMANING OG‘IR KECHISHI PREDIKTORI

N.P. Aydarova

Xozirgi kunda bronxial astma (AD) global tibbiy muammodir. Kasallikning keng tarqalishi, o‘lim xavfi, davolanishning qimmatligi bemorlar va ularning yaqinlarining hayot sifatiga sezilarli salbiy ta’sir ko‘rsatishi bilan bog‘liq. Og‘ir nazoratsiz BA o‘z navbatida eng murakkab va kam e’tibor qaratiladi. Bugungi kunda BA da zamburug‘li sensibilizasiya BA ning og‘ir kechishida etakchi patogenetik mexanizmlaridan biri hisoblanadi. Zamburug‘li sensibilizasiya bronxial astma kechishiga ta’sir qiluvchi muhim omil hisoblanadi, ayniqsa atopiyaga moyil bemorlarda. Bu sensibilizasiya bronxial astma alomatlarini kuchaytirishi, kasallikning yanada og‘irlashishiga va nazoratning yomonlashishiga olib kelishi mumkin.

Shuni ta’kidlash kerakki, hozirgi vaqtda 500 dan ortiq zamburug turlari ma’lum bo‘lib, ular inson organizamida mikoz rivojlanishiga olib kelmasdan xam sensibilizasiya rivojlanishi mumkin.

Mikogen BA atopik yoki infektsiyaga bog‘liq bo‘lmagan shaklda rivojlanishi mumkin, agar zamburug antigenni tanaga davriy ta’sir qilib tursa va shu jumladan mahalliy o‘pka yoki ekstrapulmonar infektsiya tufayli endogen sensibilizasiya bilan bog‘liq bo‘lsa.

Nafas olish yo‘llarining shilliq qavatining zamburug‘lari bilan kolonizatsiyasi va undan ham ko‘proq zamburug infektsiyasi obstruktiv sindromning namoyon bo‘lishiga va BAning rivojlanishiga olib keladi.

BA og‘ir kechishida zamburug allergenlariga sensibilizasiya chastotasi va xurujlar soni yashash joyidan qat’i nazar ortadi.

Kalit so‘zlar: bronxial astma, zamburug sensibilizasiyasi, bazis terapiya, bronxial astmada sensibilizasiya spektri, bronxospazm xurujlari, bronxial astmaning nazorat qilish darajasi.

SUMMARY

FUNGAL SENSITIZATION IS A PREDICTOR OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

N.P. Aydarova

Bronchial asthma (BA) is a global medical problem. This is due to the high prevalence, risk of death, significant cost of treatment, and pronounced negative impact on the quality of life of patients and their loved ones. Severe uncontrolled asthma is the most complex and least predictable in its course. Today, sensitization is considered one of the leading pathogenetic mechanisms of the occurrence and severe course of ASTHMA. Fungal sensitization is an important factor influencing the course of bronchial asthma, especially in patients with atopy. It can worsen asthma symptoms, lead to a more severe course of the disease and a deterioration in its control.

It should be noted that currently more than 500 species of fungi are known that can sensitize humans without leading to the development of mycosis.

Mycogenic asthma can develop as atopic or infection-dependent, when an exacerbation is associated with the periodic intake of antigen into the body, including in connection with endogenous sensitization caused by local pulmonary or extrapulmonary infection.

Fungal colonization of the mucous membrane of the respiratory tract, and especially fungal infection, leads to an increase in the manifestations of obstructive syndrome and the progression of asthma.

With the severity of asthma, the frequency and severity of sensitization to fungal allergens increase regardless of the region of residence.

Keywords: bronchial asthma, fungal sensitization, basic therapy, spectrum of sensitization of bronchial asthma, bronchospasm attacks, level of control of bronchial asthma.

РЕЗЮМЕ

ГРИБКОВАЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ – ПРЕДИКТОР ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Н.П. Айдарова

Бронхиальная астма (БА) является глобальной медицинской проблемой. Это связано с высокой распространенностью, риском смерти, значительной стоимостью лечения и выраженным негативным влиянием на качество жизни пациентов и их близких. Тяжелая неконтролируемая БА наиболее

сложна и наименее предсказуема в своем течении. Сегодня одним из ведущих патогенетических механизмов возникновения и тяжелого течения БА считают сенсибилизацию. Грибковая сенсибилизация является важным фактором, влияющим на течение бронхиальной астмы, особенно у пациентов с атопией. Она может усугублять симптомы астмы, приводить к более тяжелому течению заболевания и ухудшению контроля над ним.

Необходимо отметить, что в настоящее время известно более 500 видов грибов, способных сенсибилизировать человека, не приводя к развитию микоза.

Микогенная БА может развиваться по типу атопической или инфекционнозависимой, когда обострение связано с периодическим поступлением антигена в организм, в том числе и в связи с эндогенной сенсибилизацией, обусловленной локальной легочной или экстрапульмональной инфекцией.

Колонизация грибами слизистой оболочки дыхательных путей, а тем более грибковая инфицированность, приводит к нарастанию проявлений обструктивного синдрома и прогрессированию БА.

С утяжелением БА частота и выраженность сенсибилизации к грибковым аллергенам нарастают независимо от региона проживания..

Ключевые слова: бронхиальная астма, грибковая сенсибилизация, базисная терапия, спектр сенсибилизации бронхиальной астмы, приступы бронхоспазма, уровень контроля бронхиальной астмы.

Введение. Значительную долю (до 40 %) в клинико-патогенетических проявлениях БА составляют атопический и сочетанный ее варианты, при которых болезнь возникает в результате сенсибилизации к неинфекционным аллергенам.раздражимости на коже часто появляется эритема [1].

Микогенная БА может развиваться по типу атопической или инфекционнозависимой, когда обострение связано с периодическим поступлением антигена в организм, в том

числе и в связи с эндогенной сенсибилизацией, обусловленной локальной легочной или экстрапульмональной инфекцией [2].

Колонизация грибами слизистой оболочки дыхательных путей, а тем более грибковая инфицированность, приводит к нарастанию проявлений обструктивного синдрома и прогрессированию БА [3]. Микогенная БА отличается тяжелым течением и часто необходимостью применения системных и ингаляционных кортикостероидов. С другой стороны длительное применение глюкокортикостероидов может способствовать развитию микотической инфекции, которая способна дополнительно усилить клинические проявления микогенной аллергии [4]. Лечение же грибковой инфекции позитивно влияет на течение астмы [5].

Наиболее значимыми для БА являются грибы рода:

* Penicillium (один из первых грибов, для которых доказана этиологическая роль при БА);

* Alternaria (с гиперчувствительностью к нему ассоциируется тяжелая и фатальная БА);

* Aspergillus (параллельно с БА может протекать бронхолегочный аспергиллез);

* Fusarium (по данным некоторых исследователей является наиболее частой причиной сенсибилизации), а также Cladosporium, Candida, Mucor, Rhizopus и другие [6].

Количество больных БА изучено во многих странах мира. В США зарегистрировано более 15 миллионов больных, в Москве БА выявлена у 7 % взрослых, в Алматы – у 8 %. Инвалидизация от БА в Германии отмечена у 15 % больных, в Узбекистане – у 38 %, в Алматы – у 16 %. Смертность от БА в высокоразвитых странах равна 0,3 % от поступивших в стационары больных. За последние 10 лет смертность от БА увеличилась во всех странах в 2 раза и продолжает расти (Ж.Ж. Рапопорт и др., 1980)

Цель исследования. Оценка частоты и характера грибковой сенсибилизации у больных БА.

Материалы и методы. Обследовано 207 пациентов с БА в возрасте от 17–68 лет. Диагноз БА, определение ее степени тяжести и контроля проводили на основании критериев GINA, 2024. Пациентам было проведено стандартное клиниколабораторное, функциональное, рентгенологическое и аллергологическое обследование. Аллергологическое исследование включало в себя:

Сбор анамнеза, компонентная аллергологическая диагностика ALEX, функциональная диагностика.

При этом уровни содержания Ig E определялись в диапазонах: от 0,40–38, 5 kUA/L.

Результаты. Признаки грибковой сенсибилизации были выявлены у 188 пациентов из 106 обследованных. В анамнезе у большинства больных (75 % от всех больных с установленной грибковой аллергией) присутствует длительная грибковая экспозиция – это проживание с детского или юношеского возраста на первом этаже, в сыром, полуподвальном помещении, старом деревянном доме или в квартире с плесенью (в ванной комнате, на кухне и т.д.). У некоторых пациентов (32 % в нашем исследовании) вероятным источником сенсибилизации являлись условия работы – сырое помещение, постоянно работающие кондиционеры или профессионально вредные факторы.

У 37 % больных имелась наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями (БА, аллергический ринит,рецидивирующая крапивница, атопический дерматит).

У больных БА с сенсибилизацией к грибам в 95,4 % был отмечен неоднократный или длительный прием антибактериальных препаратов.

Большинство пациентов (74,2 %) указывали на провокацию приступов затрудненного дыхания при употреблении продуктов брожения: пива, шампанского и вина. Менее четкая реакция отмечалась на употребление плесневых продуктов (старого хлеба, изделия из сдобного теста, нестандартных фруктов и овощей, определенных сортов сыра и т.д.), хотя при строгом соблюдении соответствующей диеты заболевание протекало более благоприятно.

Таблица 1

Специфические грибковые IgE у больных БА

Аллергены	Класс IgE¬AT
Alternaria alternata	57,5 %
Aspergillus fumigatus	43,8 %
Cladosporium herbarum	26, 8 %
Penicilium chrysogenum	36,7 %

В нашем исследовании значимость аллергии к грибам была подтверждена выявлением антител IgE к Alternaria alternata у 57,5 %, Aspergilus fumigatus – у 43,8 %, Cladosporium herbarum – у 26, 8 %, Penicilium chrysogenum – у 36,7 %.

Наиболее распространенными грибами, играющими роль бытовых аэроаллергенов, являются Penicillium, Aspergillus, Alternaria, Cladosporium и Candida. Механизмы патогенного воздействия дрожжеподобных и плесневых грибов в процессе возникновения и прогрессирования БА связаны, так же как и механизмы патогенного воздействия вирусов и бактерий, с формированием измененных чувствительности и реактивности бронхов.

В нашем исследовании у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА сенсибилизация к Alternaria alternata по IgE превышала в 2 раза; к Aspergillus fumigatus в 2,3 раза, к Penicilium chrysogenum в 1,7 раза сенсибилизацию в группе пациентов с контролируемой БА.

Таблица 2

Специфические грибковые IgE у больных неконтролируемой и контролируемой БА

Аллергены	IgEAT Неконтролируемая БА (*n*=76)	IgEAT Контролируемая БА (*n*=131)
Alternaria alternata	71,5 %	36,9 %
Aspergillus fumigatus	52,8 %	24,4 %
Cladosporium herbarum	34,8 %	21,9 %
Penicilium chrysogenum	45,7 %	14,4 %

В нашем исследовании у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА сенсибилизация к Alternaria alternata по IgE превышала в 2,7 раза; к Aspergillus fumigatus в 1,6 раза; к Cladosporium herbarum в 1,4 раза сенсибилизацию в группе пациентов с контролируемой БА (табл. 2).

У пациентов БА грибковая сенсибилизация – довольно характерный признак. С целью этиологической диагностики обострения БА и тяжелого течения заболевания целесообразно определять специфические грибковые IgE и IgG. Характер сенсибилизации и степень ее выраженности позволит проводить адекватную медикаментозную терапию у данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. В группе пациентов, сенсибилизированных к грибам, основными были жалобы на кашель с трудноотделяемой мокротой, ночные приступы удушья и низкую эффективность обычных бронхолитических препаратов. Следует указать, что больные с повышенной чувствительностью к Alternaria alternata имели наиболее тяжелое течение БА, нередко с признаками гормонозависимости.

2. Приведенными данными подтверждается серьезность угрозы здоровью при БА, отягощенной микогенной сенсибилизацией, и определяется необходимость продолжения клинико-лабораторных исследований в области микогенной аллергии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нилова М.Ю. и др. Структура сенсибилизации к аэроаллергенам у детей с атопической бронхиальной астмой // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2019. № 2(57). С. 17–23.
2. Юновидова А.А. и др. Микогенная сенсибилизация как предиктор тяжелого течения бронхиальной астмы // Проблемы медицинской микологии. 2020. Т. 22. № 2. С. 29–31.
3. Мурадов Ш.Б., Нумонов Д.У. Клинические и иммунологические особенности тяжелой бронхиальной астмы с сенсибилизацией к грибам aspergillus // Science and Education. 2023. Т. 4. № 6. С. 265–277.
4. Козлова Я.И. и др. Сенсибилизация к Aspergillus spp. у больных бронхиальной астмой // Врач. – 2021. Т. 32. № 5. С. 50–55.
5. Гервазиева В.Б., Самойликов П.В., Васильева Г.В. Особенности сенсибилизации к плесневым грибам и ее роль в развитии респираторных аллергических заболеваний // Российский иммунологический журнал. 2021. Т. 24. № 1. С. 109–114.
6. Мазоха К.С. и др. Актуальные вопросы грибковой сенсибилизации: аэробиологические аспекты //Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2021. Т. 5. № 1. С. 4–9.

УДК: 616.527:619:616-002:57.023-07

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКОЙ

Ш.З. МАВЛЯНОВА, Ж.Б. МУЛЛАХАНОВ, Б.Д. ХАЙИТОВ

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

ХУЛОСА

АКАНТОЛИТИК БУЛЛЁЗ КАСАЛЛИГИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ЭНДОГЕН ИНТОКСИКАЦИЯНИНГ КЛИНИК-БИОКИМЁВИЙ ТАВСИФИ

Ш.З. Мавлянова, Ж.Б. Муллаханов, Б.Д. Хайитов

Акантолитик пуфакчали беморларда организмнинг эндоген интоксикацияси аниқланади, бу эритроцитларнинг сорбция қобилиятининг 1,6 марта ошиши ва ўрта молекулали пептидлар миқдорининг 2 марта кўпайиши билан ифодаланади. Бу ҳолат қонда десмоглеин-1 ва десмоглеин-3 ларнинг гиперпродукцияси фонида юз беради, улар мос равишда соғлом одамларга нисбатан 5,7 ва 4,8 марта юқори бўлиб, ўртача 19,5±0,4 пг/мл ва 17,1±0,8 пг/мл ни ташкил этди (соғлом шахслардаги кўрсаткичлар 3,4±0,17 пг/мл ва 3,5±0,2 пг/мл).

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари кўрсатдики, акантолитик пуфакчали беморларда эндоген интоксикация ривожланади, бу эритроцитларнинг сорбция қобилияти ва ўрта молекулали пептидлар ҳамда азот оксиди миқдорининг ошиши билан намоён бўлади. Ушбу кўрсаткичлар касалликнинг оғирлик даражасини белгилайди.

Калит сўзлар: акантолитик пуфакча, клиника, ўрта молекулали пептидлар, эритроцитларнинг сорбция қобилияти, эндоген интоксикация, азот оксиди, десмоглеинлар.

SUMMARY

CLINICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH ACANTHOLYTIC PEMPHIGUS

Sh.Z. Mavlyanova, J.B. Mullakhanov, B.D. Khaitov

In patients with acantholytic pemphigus, endogenous intoxication of the body is detected, expressed by an increase in the sorption capacity of erythrocytes by 1.6 times and the level of medium molecular peptides by 2 times against the background of hyperproduction of desmogleins-1 and -3 in the blood serum by 5.7 and 4,8 times, respectively, compared with the indicators of healthy individuals and on average amounted to 19,5±0,4 pg/ml and 17,1±0,8 pg/ml against the indicators of healthy individuals (3,4±0,17 pg / ml and 3,5±0,2 pg/ml). Thus, the results of the study showed that patients with AP develop endogenous intoxication of the body, expressed by an increase in the sorption capacity of erythrocytes and the level of medium molecular peptides and nitric oxide, which determine the severity of the disease.

Keywords: acantholytic pemphigus, clinical picture, medium molecular peptides, sorption capacity of erythrocytes, endogenous intoxication, nitric oxide, desmogleins.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКОЙ

Ш.З. Мавлянова, Ж.Б. Муллаханов, Б.Д. Хайитов

У больных с акантолитической пузырчаткой выявляется эндогенная интоксикация организма, выражающаяся повышением сорбционной способности эритроцитов в 1,6 раза и уровня среднемолекулярных пептидов в 2 раза на фоне гиперпродукции десмоглеинов-1 и -3 в сыворотке крови в 5,7 и 4,8 раз соответственно, по сравнению с показателями здоровых лиц и в среднем составили 19,5±0,4 пг/мл и 17,1±0,8 пг/мл против показателей здоровых лиц (3,4±0,17 пг/мл и 3,5±0,2 пг/мл).

Таким образом, результаты исследования показали, что у больных АП развивается эндогенная интоксикация организма, выражающаяся повышением показателей сорбционной способности эритроцитов и уровня пептидов средних молекул и оксид азота, которые определяют тяжесть заболевания.

Ключевые слова: акантолитическая пузырчатка, клиника, средне молекулярные пептиды, сорбционная способность эритроцитов, эндогенная интоксикация, оксид азота, десмоглеины.

Акантолитическая пузырчатка (АП) – среди кожных заболеваний является весьма тяжелым дерматозом, который сопровождается поражением кожи и/или слизистых оболочек, присоединением соматических осложнений [5, 8–11]. Ведущую роль в патогенезе дерматоза отводят аутоиммунным реакциям, приводящим к вредному действию циркулирующих аутоантитела, которые направлены против компонентов десмосом [1–3].

Несмотря на совершенствования методов лечения акантолитической пузырчатки вопросы проблема терапии тяжелого дерматоза до сих пор остается актуальным. В этом аспекте важную роль представляет эндогенная интоксикация организма [3, 6, 7]. Практически все тяжелые заболевания сопровождаются эндогенной интоксикацией, и во многих случаях она определяет исход течения заболевания [2, 4].

В этой связи изучение состояния эндогенной интоксикации при акантолитической пузырчатке позволяет установить роль данного синдрома в патогенезе, течении и прогнозе дерматоза, и с этих позиций дает возможность разработать адекватный метод лечения..

Цель исследования. Дать оценку эндогенной интоксикации у больных акатолитической пузырчатки с учетом клинического течения заболеваемости.

Материал и методы исследования. Нами обследовались 42 больных с акантолитической пузырчаткой в возрасте от 18 до 71 лет. По полу лица мужского пола составили – 17 (40,5 %) и женского пола – 25 (59,5 %). У всех больных проводились клинические, цитологические, биохимические и иммунологические, статистические исследования. Всем больным было проведено определение индекса Mahajan (Mahajan's scoring system, 2005), включающегося в себя площадь пораженных участков кожи и слизистых оболочек, степень дискомфорта пациента в быту и тяжесть дисфагии при глотании пищи различной консистенции. Тяжесть течения заболевания классифицируется как легкая (1 балл), умеренная (2 балла), тяжелая (3 балла) и очень тяжелая (4 балла).

Оценку степени эндогенной интоксикации проводили с изучением сорбционной способности эритроцитов и уровня пептидов средних молекул. Определение сорбционной способности эритроцитов проводили методом Тогайбаева А.А. соавт. (1988) и уровня пептидов средних молекул методом Габриэлян Н.И. соавт. (1981). Уровень NO_x определяли по сумме метаболитов нитратов и нитритов (NO^-_2 и NO_3^-) по методике, описанной П.П.Голиковым и соавт. (2000). Уровень Десмоглеина-1 и Десмоглеина-3 определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью ИФА тест-систем «Human desmoglein-1 IgG (Dsg-1) ELISA Kit» и «Human desmoglein-3 IgG (Dsg-3) ELISA Kit» (China). Все больные были консультированы смежными специалистами: терапевтом, эндокринологом и др. Контрольную группу составили 22 здоровых лиц соответствующего возраста.

Результаты исследования статистически обрабатывали с помощью стандартных методов вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента по прикладной программе «Excel-Office-2010» на компьютере Pentium IV.

Результаты и обсуждение. Среди 42 больных АП вульгарная форма была диагностирована у 35 (83,3 %), себорейная форма – у 7 (16,7 %) соответственно. С учетом степени тяжести по индексу Mahajan (Mahajan's scoring system, 2005) I – легкая степень тяжести выявлено – у 3 (7,14 %), II – средняя- тяжелая степень – у 20 (47,6 %) и III – тяжелая степень – у 19 (45,2 %).

Тщательный сбор анамнеза у больных АП выявило провоцирующие факторы развития заболеваемости- прием лекарственных препаратов (антибиотиков, анальгетиков и др.) – у 15 (35,7 %), нервный фактор – у 6 (14,3 %), вирусные заболевания – у 2 (4,7 %) и остальные 19 (45,2 %) больных не смогли указать причину развития заболеваемости

Следует отметить, что у 2 (57,1 %) больных обострение заболеваемости отмечали на фоне

поддерживающей дозу ГКС, что характеризовало стероидрезистентную форму дерматоза.

Исследования эндогенной интоксикации проводилось у 42 больных АП.

Результаты исследования, представленные в таблице, показали, что у больных общей группы с акантолитической пузырчаткой в сыворотке крови сорбционная способность эритроцитов в среднем составила 46,9±0,5 % против 29,08±0,88 % в норме, что показывает о достоверном увеличении данного показателя по сравнению с данными контрольной группы (p<0,001).

У больных данной группы в сыворотке крови уровень среднемолекулярных пептидов также статистически достоверно увеличился (0,4±0,005 ЕЭ, p<0,001) по отношению к значениям группы контроля (0,2± 0,005 ЕЭ).

Таблица 1

Показатели эндогенной интоксикации у больных акантолитической пузырчаткой (M±m)

Степень тяжести заболевания	Сорбционная способность эритроцитов (%)	Пептиды средней молекулы (ЕЭ)
Контрольная здоровая группа *n*=22	29,08±0,88	0,2±0,005
Общая группа больных АП *n*=42	46,9±0,5*	0,4±0,005*

Примечание: p – достоверность по отношению к показателям контрольной группы * – p<0,001.

Полученные данные свидетельствуют, что в целом у больных АП выявляется эндогенная интоксикация организма, выражающаяся повышением сорбционной способности эритроцитов в 1,6 раза и уровня среднемолекулярных пептидов в 2 раза по сравнению с показателями контрольной здоровых лиц (P<0,05).

В последнее время большой научный интерес представляет изучения роли оксида азота (NO) являющимися универсальным трансмиттером в развитии патологических состояний различного характера. Согласно исследованиям, NO вызывает расслабление гладких мышц сосудов, участвует в защите от патогенов, является нейромедиатором, регулирует программируемую гибель и пролиферацию клеток, играет важную роль в секреторной и репродуктивной системе. [Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г., 2015].

Оксид азота выполняет функцию медиатора воспаления. Каждая фаза асептического воспаления ассоциирована с определенными изоформами NOS.

Результаты биохимического метода исследования показали, что у больных АП в сыворотки крови отмечается повышения уровня окись азота – NO_x в 2,3 раза по сравнению с показателями здоровых лиц, что составило в среднем 21,4±0,3 мкмоль/л (против 9,5±0,31 мкмоль/л – у здоровых) (P<0,05) (рис. 1).

Полученные результаты биохимического исследования свидетельствует о развитии воспалительного процесса у больных АП, что выражает тяжесть клинического течения заболеваемости.

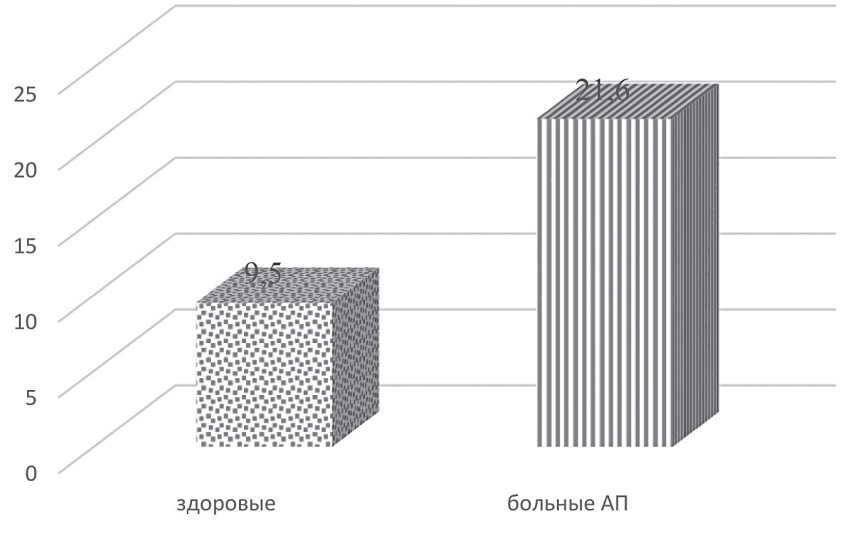


Рис. 1. **Показатель оксид азота (NO) у больных акантолитической пузырчаткой (мкмоль/л) (P<0,05)**

Полученные данные проанализированы с учетом степени тяжести АП. (табл. 2).

Таблица 2

Показатели эндогенной интоксикации у больных акантолитической пузырчаткой с учетом степени тяжести (M±m)

Группа	ССЭ (%)	СМП (%)	NO мкмоль/мл	Dg-1 пг/мл	Dg-3 пг/мл
легкая степень *n*=12	41,9±0,4*	0,38±,01*	21,2±0,5*	15,7±0,6*	14,4±0,4*
средняя *n*=14	47,8±0,7*	0,43±0,006*	21,3±0,4*	19,5±0,4*	17,1±0,8*
тяжелая *n*=16	47,7±0,6*	0,43±0,006*	21,9±0,4*	20,4±0,4*	18,1±1,04*
Контрольная группа здоровых лиц *n*=22	29,08±0,88	0,2±0,005	9,5±0,31	3,4±0,17	3,5±0,2

Примечание: * показатель достоверности по отношению к здоровым лицам, P<0,05.

Как следует из таблицы, показатель ССЭ у больных средней тяжелой степени повышались в 1,1 раз по сравнению с легкой степени тяжести. (P<0,05) такая же тенденция отмечалось в показателях СМП. Причем уровеньДГ-1 с увеличением тяжести заболевания повышался в 1,2 раза соответственно.

На наш взгляд такое явление можно обьяснить реакцией организма на выработку аутоантител и фазы обострения. Так, в группе больных с АП уровень антитела десмоглеина 1 (ДГ1) и ДГ-3 в среднем составили 19,9±0,7 пг/мл и 19,3±0,8 пг/мл (против 3,4±0,17 пг/мл и 3,5±0,2 пг/мл у здоровых, P<0,05) соответственно. Корреляционный анализ показателей ССЭ показал прямую достоверную корреляцию с аутоантителами ДГ1 – r=+0,5, СМП с ДГ-1 – r=+0,5, ДГ-3 – r=+0,3, а также с NO – r=+ 0,5 (P<0,5) соответственно. (рис. 2).

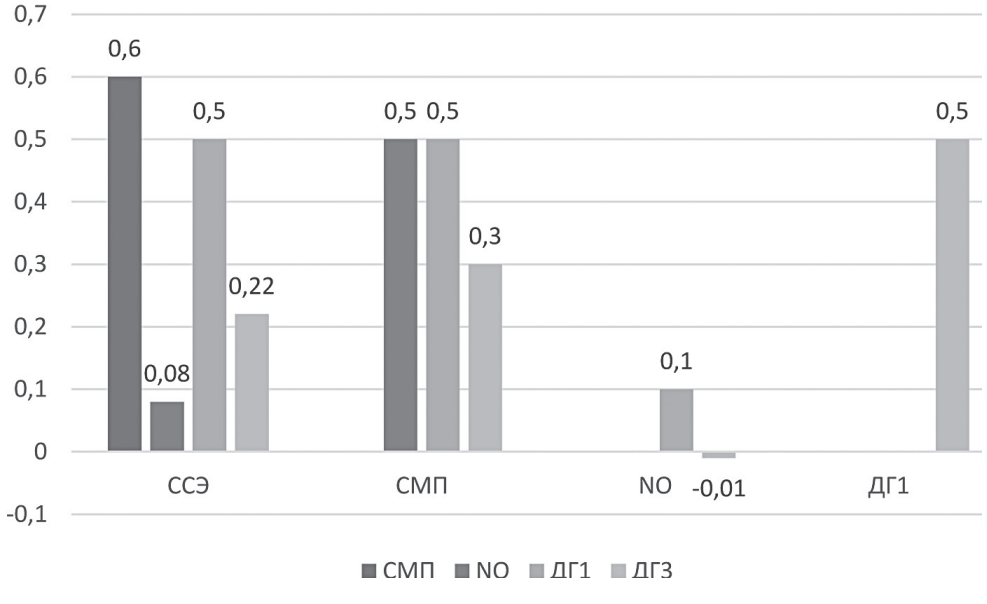


Рис. 2. **Показатель корреляционной связи ССЭ и СМП, NO с аутоантителами ДГ-1 и ДГ-3 (r)**

Таким образом, результаты исследования показали, что у больных АП развивается эндогенная интоксикация организма, выражающаяся повышением показателей сорбционной способности эритроцитов и уровня пептидов средних молекул и оксид азота, которые имеют прямую корруляционную связь с гиперпродукцией аутоантител десмоглеинов в сыворотке крови. Причем, повышение содержания в сыворотке крови эндогенных токсинов, в частности ССЭ и СМП и оксид азота определяет тяжесть клинического течения больных АП.

Анализ полученных данных свидетельствует, что при акантолитической пузырчатки развивается окислительно-нитратный стресс организма, выражающаяся повышением показателей эндогенной интоксикации (ССЭ, СМП, NO) оксид азота в сыворотки крови, что обуславливает выраженность воспалительного процесса и тяжесть клинического течения дерматоза. Повышение уровня оксида азота на наш взгляд является ответной реакций на развитие ауотоиммунного процесса и острой стадии воспалительного процесса у больных АП.

На наш взгляд, полученные данные имеют диагностическое и прогностическое значение в клиническом течении дерматоза, что может явиться одним из критериев оценки адекватности проводимой терапии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты исследования показали, что у больных АП развивается эндогенная интоксикация организма, выражающаяся повышением показателей сорбционной способности эритроцитов и уровня пептидов средних молекул и оксид азота, которые определяют тяжесть заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е. Роль монооксида азота в системе неспецифической защиты организма / А.Е. Абатуров // Здоровье ребенка. 2009. № 1(16).
2. Абдурашидов А.А. Экзема билан хасталанган беморларда эндоген интоксикацияни ҳисобга олиб даволашнинг патогенетик жиҳатдан асосланиши. Тиб. фан. номзоди ...дис. автореф.. – Тошкент, 2006. 18 б.
3. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. и др. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях // Клин. мед. 1981. № 10. С. 38–42.
4. Кишкун А.А., Кудина А.С., Офитова А.Д., Мишурина Р.Б. Значение средних молекул в оценке уровня эндогенной интоксикации // Военно-медицинский журнал. 1990. № 2. С. 41–44.
5. Лысенко А. А. Анализ роли дистальных доменов десмоглеина 3 человека в нарушении адгезии между кератиноцитами при пузырчатке. 2009 . http://www.dissercat.com/
6. Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В. и др. Способ определения «средних молекул». // Лаб. дело. 1991. № 10. С. 13–18.
7. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В., Карибжанова Р.М. Способ диагностики эндогенной интоксикации. // Лаб. дело. 1988. № 9. С. 22–24.
8. Bystryn J. C., Jiao D. IVIg selectively and rapidly decreases circulating pathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris. Autoimmunity 2006. Vol. 39 (7). P. 601–607. ISSN 1841-0413. P. 1–4.
9. Cheng SW, Kobayashi M, Kinoshita-Kuroda K et al. Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3 Brit J Dermatol. 2002. Vol. 147. P. 261–265.
10. Cozzani E, Di Zenzo G, Riva S et al. Are clinical phenotype and autoantibody profile always concordant in pemphigus? A study in a cohort of pemphigus patients. Eur J Dermatol. 2013. Vol. 23(1). P. 40–48.
11. Mavlyanova SH.Z., Sabirov U.Yu., Kodirova M.A., Mutavaliev M.S. C-reaktive protein status in patients with pemphigus acantholiticus // Ejop Europes Journal of PSYCHOLOGY

УДК: 616.53-002.25-036:616.5-073.48

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ТЯЖЕСТИ АКНЕ С УЧЕТОВ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫСОКОЧАСТОТНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КОЖИ

У.Ю. САБИРОВ., Е.В. КАЛЕНДАРЕВА

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

XULOSA

ТЕРИНИНГ ЮҚОРИ ЧАСТОТАЛИ УЛЬТРАОВОЗ ТАДҚИҚОТИ НАТИЖАЛАРИНИ ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА АКНЕ ОҒИРЛИГИНИ АНИҚЛАШНИНГ ЯНГИ ЁНДАШУВЛАРИ

У.Ю. Сабиров, Е.В. Календярева

Мақолада ҳозирги вақтда дерматокосметологик амалиётда қўлланилаётган ҳамда юқори самарадорлик намоён этаётган угривой касалликни (ҳуснбузарликни) ташхислаш ва даволашнинг энг замонавий усуллари баён этилган.

Калит сўзлар: акне; Cutibacterium acnes, юқори частотали ультратовуш текшируви, папулалар; пўстулалар, тугунлар, кисталар, инфильтратлар.

SUMMARY

NEW APPROACHES TO DETERMINING THE SEVERITY OF ACNE BASED ON THE RESULTS OF HIGH-FREQUENCY ULTRASOUND EXAMINATION OF THE SKIN.

U.Yu. Sabirov, E.V. Kalendareva

The article presents the latest methods of diagnosis and treatment of acne, currently used in dermatocosmetology practice and demonstrating high effectiveness.

Keywords: acne, *Cutibacterium acnes*, high-frequency ultrasound examination of the skin, papules, pustules, nodules, cysts, infiltrates.

РЕЗЮМЕ

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ТЯЖЕСТИ АКНЕ С УЧЕТОВ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫСОКОЧАСТОТНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КОЖИ

У.Ю. Сабиров., Е.В. Календарева

В статье представлены новейшие методы диагностики лечения угревой болезни, используемые в настоящее время в практике дерматокосметологов и демонстрирующие высокую эффективность.

Ключевые слова: акне, Cutibacterium acnes, высокочастотное ультразвуковое исследование кожи, папулы, пустулы, узлы, кисты, инфильтраты.

Актуальность проблемы. Трудности при диагностике тяжести акне обусловлены как клиническими особенностями заболевания, так и отсутствием универсального и стандартизированного подхода к оценке его выраженности [3]. Не смотря на высокую медицинскую и социальную значимость акне, еще нет объективных лабораторных или инструментальных показателей (биомаркеров), позволяющих количественно оценить степень тяжести акне [4, 9]. Оценка основывается только на визуальном осмотре. Сочетание воспалительных и невоспалительных элементов у одного пациента могут вызвать затруднения при постановке диагноза, т.к. одновременно могут наблюдаться комедоны, папулы, пустулы и узлы [1, 2]. Для оценки выраженности акне предложено использовать несколько классификаций, наиболее часто, это GAGS **(**Global Acne Grading System) и IGA (Investigator's Global Assessment). IGA включает оценку количества и типа высыпаний: комедонов, папул, пустул, узлов [5]. По мнению ряда авторов, является простой, ее применяют как стандартизированный клинический инструмент, который удобен как для первичной диагностики, так и для мониторинга эффективности лечения [6]. Используются различные классификационные системы (например, Leeds scale**,** Cook's photographic scale), и одна и та же форма акне может оцениваться по-разному в зависимости от выбранной шкалы/ Многие авторы указывают, что необходима унификация и валидация классификационных систем, а также возможное внедрение цифровых технологий (например, AI-оценка изображений) для объективизации диагноза [8, 10]. Лечение акне направлено на устранение ключевых звеньев патогенеза: гиперпродукции кожного сала, фолликулярного гиперкератоза, бактериальной колонизации (Cutibacterium acnes) и воспаления [1, 2, 7]. Оно подбирается индивидуально в зависимости от тяжести, локализации, возраста пациента и наличия рубцов, а оценка тяжести акне является определяющим критерием для назначения системных ретиноидов и системных антибиотиков [11, 12]. Учитывая, что диагностика тяжести акне требует не только клинического осмотра, но и комплексного подхода с учётом субъективных факторов, качества жизни, психоэмоционального состояния пациента, наличия воспалительных и поствоспалительных изменений с их объективной оценкой (наличие измеримого маркера) и локализации высыпаний, мы поставили целью совершенствование диагностики тяжести акне.

Материал и методы исследования. Дизайн исследования: одноцентровое аналитическое исследование с участием 86 больных акне (угревая болезнь (L-70–L73 по МКБ-10)), поступивших на обследование и лечение в РСНПМЦДВиК МЗ РУз с 2020 по 2025 годы. Распределение пациентов по полу и возрасту показало преобладание женщин (соотношение ж/м= 2,6/1,0; средний возраст составил 24,1±4,6 лет (M±σ), все пациенты были в возрасте до 45 лет. Распределение пациентов акне в зависимости от формы заболевания проводили по клинической классификации [9]. Тяжесть течения заболевания определяли по дерматологическому индексу акне (ДИА), предложенному Американской академией дерматологии. Высокочастотное ультразвуковое исследование кожи (ВЧУЗИ) проводили на аппарате Dub SkinSkaner (Германия), оснащенным УЗ-датчиками, частотой 75 и 33 МГц.

Результаты и их обсуждение. Распределение пациентов в зависимости от тяжести и формы акне при взятии за основу результатов дерматоскопии показало, что преобладали пациенты с папуло-пустулезной и нодуло-кистозной формами акне, а по тяжести течения – в большинстве случае выявлено среднетяжелое течение (рис. 1).

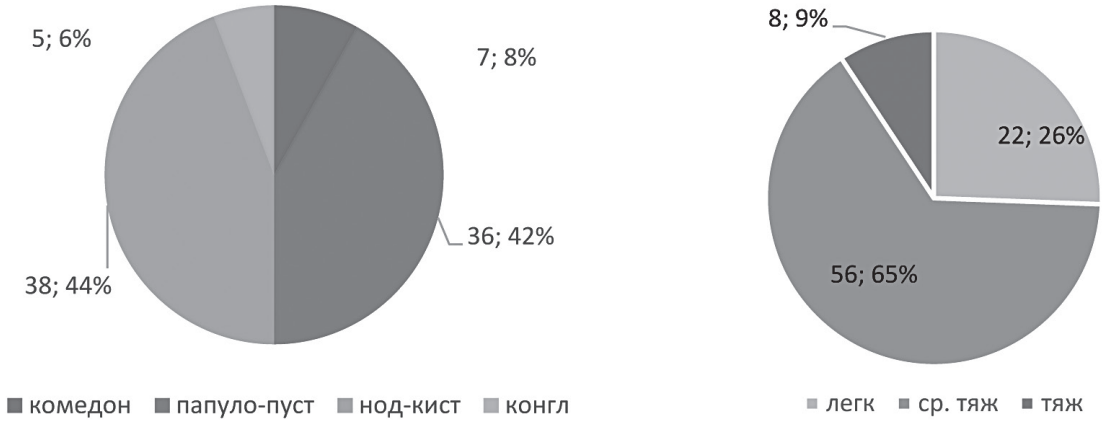


Рис. 1. Распределение пациентов по форме и тяжести акне на основании результатов дерматоскопии

Использование ВЧУЗИ для определения глубины и поражения и выявления элементов при акне расширяет диагностические возможности и повышает точность определения клинической формы заболевания. Мы использовали сканирование поверхностных структур кожи с детализацией их состояния датчиком 75МГц (глубина проникновения до 4 мм), а изучение глубоких слоев дермы и ПЖК проводили датчиком 33 МГц, проникающим на 8–10 мм. Проведение ВЧУЗИ больным акне показало следующее. Комедоны визуализировались в виде небольших выбуханий в области устья фолликула, пробка в устье фолликула дает гипер-гетероэхогенную тень. Не видимые невооруженным глазом, перифолликулит и воспалительные изменения в средних и глубоких слоях дермы визуализируются в виде снижения акустической плотности (рис. 2).

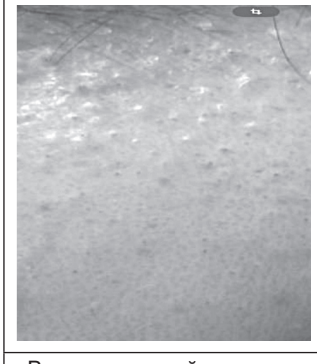
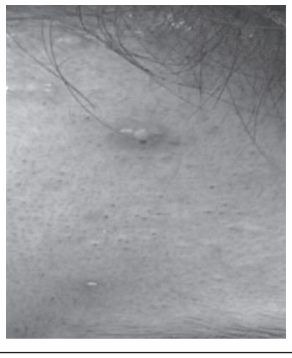
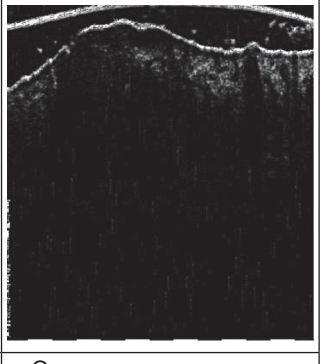
			
Виден закрытый комедон, визуально – воспалительных явлений нет. Однако, по данным ВЧУЗИ имеется перифолликулярный инфильтрат, что указывает на начало формирования пустулы. Т.е., это не комедон, а пустула.	Описание: визуализируется утолщение эпидермиса, повышение его эхогенности, гипер-гетероэхогенная тень пробки устья фолликула, перифолликулярный инфильтрат в виде гипоэхогенной зоны в дерме	Видна пустула, визуально-воспалительных явлений нет. Однако, по ВЧУЗИ – киста.	Описание: анэхогенная зона гнойной полости, стенки утолщены инфильтрат в виде гипоэхогенной зоны в дерме. Видна увеличенная сальная железа в нижнем слое дермы в виде вытянутой овальной гипоэхогенной структуры размером 4*15,4 мм.

Рис. 2. **Результаты ВЧУЗИ и переоценка типа элементов при акне**

После проведения ВЧУЗИ мы обнаружили, что часть элементов, которые визуализировались дерматоскопически как папулы и комедоны, на ВЧУЗИ имели признаки пустул, перифолликулита, что позволило классифицировать их как пустулы. Также было обнаружено, что в ряде случаев пустулы и папулы на ВЧУЗИ оказались узловатыми структурами, рядом с которыми были кисты и свищи, что позволило отнести их к узлам по ДИА. Все это привело потребовало переоценки формы и тяжести акне по ДИА с учетом данных ВЧУЗИ.

После проведения ВЧУЗИ, у части пациентов изменилась клиническая форма заболевания: количество пациентов с нодуло-кистозной формой акне возросло с 44,3 до 57,4 % за счет улучшения

диагностики кист сальных желез, число пациентов с комедональной формой снизилось в 2 раза за счет перехода больных в группу с папуло-пустулезной формой акне, т.к. видимые невооруженным взглядом комедоны на ВЧУЗИ оказались папулами или пустулами ($p < 0,05$) (рис. 3).

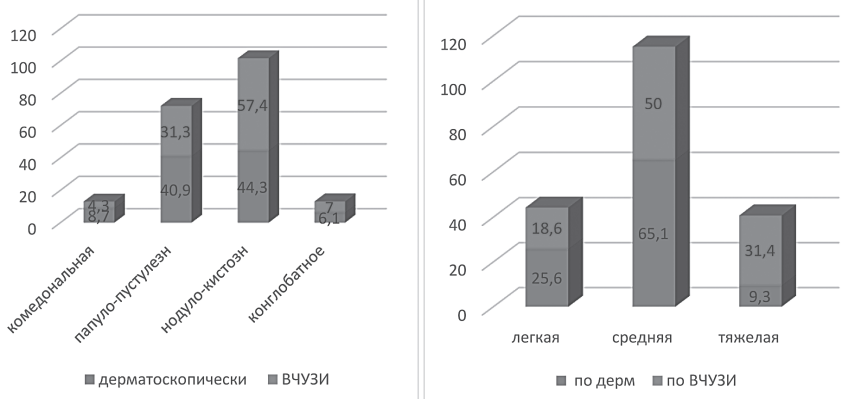


Рис. 3. **Распределение пациентов по форме и тяжести акне на основании результатов ВЧУЗИ**

Оптимизация критериев тяжести акне состоит во внедрении оценки клинической формы и структуры патологических элементов акне (папулы, пустулы, узлы, кисты, инфильтраты) на основании ВЧУЗИ, а оценку тяжести проводить по ДИА. Определение тяжести акне и его клинической формы целесообразно проводить с учетом результатов ВЧУЗИ кожи, что увеличивает точность диагностики тяжелой формы акне в 3,4 раза за счет выявления нодуло-кистозной и конглобатной форм. Также использование индекса эритемы и ВЧУЗИ может быть использовано в качество критерия оценки эффективности терапии.

ВЫВОДЫ

1. Оптимизация критериев тяжести акне состоит во внедрении оценки клинической формы и структуры патологических элементов акне (папулы, пустулы, узлы, кисты, инфильтраты) на основании ВЧУЗИ, а оценку тяжести проводить по ДИА.

2. Внедрение ВЧУЗИ усовершенствовало диагностику акне за счет выявления нодуло-кистозной и конглобатной форм, позволило переоценить степень акне у 25 (29 %) пациентов, улучшить диагностику тяжелой формы в 3,4 раза.

3. Своевременное выявление тяжелой формы акне позволяет провести адекватный выбор лечебной тактики с назначением системных ретиноидов, что улучшит результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atefi N., Yeganeh Z.P., Bazargan A.S., Yeganeh M.S.P., Jafarzadeh A., Zare M., Goodarzi A. (2025) Evaluation of the efficacy, safety, and satisfaction rate of topical latanoprost in patients with hypopigmented burn scars treated with fractional CO2 laser: a double-blind randomized controlled clinical trial. Lasers Med Sci 40(1). P. 14. https://doi.org/10.1007/s10103-024-04259-w. (PMID: 39779541).
2. Abdulbari A.S., Ali N.M., Abu-Raghif A.R., Matloob N.A., Ridha-Salman H. Impact of azithromycin on specific biochemical markers and sebum composition in acne vulgaris patients // Arch Dermatol Res. 2025 Jun 5. Vol. 317(1). P. 798. doi: 10.1007/s00403-025-04299-4. PMID: 40471325.
3. Corcoran L., Muller I., Layton A.M., Rucinski G., Venkatess V., Sufraz A., Dove S., Lown M., Stuart B., Francis N., Santer M. Systematic review of clinical practice guidelines for acne vulgaris published between January 2017 and July 2021 // Skin Health Dis. 2023 May 23. Vol. 3(4). e240. doi: 10.1002/ski2.240. PMID: 37538340; PMCID: PMC10395621.
4. Guleria P., Joshi S., Parmar S., Sharma T., Chaudhary A., Kumar P., Ashawat M.S. Decoding Acne Vulgaris: Insights into Pathogenesis, Treatment Modalities, Diagnosis and Recent Advancements // Recent Adv Inflamm Allergy Drug Discov. 2025. Vol. 19(1). P. 18–30. doi: 10 .2174/0127722708312980240718093537. PMID: 40195701.
5. Hazarika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future treatment modalities // J Dermatolog Treat. 2021. Vol. 32:277–285. doi: 10.1080/09546634.2019.1654075
6. Jafarzadeh A., Pour Mohammad A., Keramati H., Zeinali R., Khosravi M., Goodarzi A. (2024) Regenerative medicine in the treatment of specific dermatologic disorders: a systematic review of randomized controlled clinical trials. Stem Cell Res Ther. Vol. 15(1). P. 176. https://doi.org/10.1186/s13287-024-03800-6. PMID:38886861;PMCID:PMC11184747
7. Legiawati L., Halim P.A., Fitriani M., Hikmahrachim H.G., Lim H.W. Microbiomes in Acne Vulgaris and

Their Susceptibility to Antibiotics in Indonesia: A Systematic Review and Meta-Analysis // Antibiotics (Basel). 2023 Jan 11. Vol. 12(1). P. 145. doi: 10.3390/antibiotics12010145. PMID: 36671346 Free PMC article. Review.
8. Leyton A.M., Ravenscroft J. Acne vulgaris in adolescents: current and new treatments // Lancet Child Adolesc Health. 2023. Vol. 7. P. 136–144.
9. Leung A.K.C., Barankin B., Lam J.M., Leong K.F., Hon K.L. Dermatology: how to manage acne vulgaris // Drugs Context. 2021. Vol. 10. 2021-8-6. https://doi.org/10.7573/dic.2021-8–6
10. National Institute for Health and Care Excellence, British Association of Dermatologists. Acne vulgaris: management. NICE guideline, updated 7 December 2023 [accessed 13 January 2024]. Available online: https://www.nice.org.uk/guidance/ng198.
11. Yan J., Lee H.E., Yeon S., et al. Licochalcone A alleviates acne symptoms by suppressing NLRP3 inflammasome activation // Phytother Res. 2018. Vol. 32. P. 2551–2559. doi: 10.1002/ptr.6195
12. Zaenglein A., Pathy A., Schlosser B., Alikhan A., Baldwin H., Berson D., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // J Am Acad Dermatol. 2016. Vol. 74. P. 945–973.

УДК: 616.53-002.282:615.831-085

ТОПИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ФОТОПРОТЕКЦИЯ РОЗАЦЕА В СОВРЕМЕННОЙ ДЕРМАТОЛОГИИ

А.С. ЯКУБОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии

ХУЛОСА

ЗАМОНАВИЙ ДЕРМАТОЛОГИЯДА РОЗАЦЕАНИНГ МАҲАЛЛИЙ ТЕРАПИЯСИ ВА ФОТОҲИМОЯСИ

А.С. Якубова

Сўнгги ўн йилликларда розацеа нафақат дерматологияда, балки эстетик косметологияда ҳам долзарб муаммога айланди. Меҳнатга лаёқатли ёшдаги аҳоли ўртасида касалланишнинг кўпайиши ва даволашнинг мураккаблиги унинг долзарблигини оширади.

Шуни ҳисобга олган ҳолда, ушбу мақолада адабиётлар шарҳи ва хорижий тадқиқотчиларнинг даволаш усуллари тўғрисидаги замонавий маълумотлар ва розацеа билан оғриган беморларда турли муаллифларнинг даволаш натижалари келтирилган. Шунингдек, розацеанинг кечишига қуёшдан ҳимояловчи кремларнинг таъсирини ўрганиш бўйича ўз клиник тадқиқотлари баён этилган.

Калит сўзлар: розацеа, даволаш, патогенез ҳақидаги замонавий қарашлар, қуёшдан ҳимояловчи воситалар.

SUMMARY

TOPIC THERAPY AND PHOTOPROTECTION OF ROSACEA IN MODERN DERMATOLOGY

A.S. Yakubova

Over the past decades, rosacea has become not only a pressing problem in dermatology, but also in aesthetic cosmetology. The increase in morbidity among the working-age population and the complexity of treatment makes it more relevant.

Taking this into account, this article provides a review of the literature and current data on the treatment methods of foreign researchers and the results of therapy carried out by various authors in patients with rosacea. We also describe our own clinical research on the effect of sunscreens on the course of rosacea.

Keywords: rosacea, view on treatment, modern data on pathogenesis, sunscreens.

РЕЗЮМЕ

ТОПИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ФОТОПРОТЕКЦИЯ РОЗАЦЕА В СОВРЕМЕННОЙ ДЕРМАТОЛОГИИ

А.С. Якубова

За последние десятилетия розацеа стала не только актуальной проблемой в дерматологии, но и эстетической косметологии. Рост заболеваемости среды населения трудоспособного возраста и сложность лечения усиливает ее актуальной.

Учитывая это, в данной статье приводятся обзор литературы и современные данные о методах лечения зарубежных исследователей и результаты проведенных терапии различных авторов у больных розацеа. А также описано собственные клиническое исследовние по изучению влияния солнцезащитных кремов на течение розацеа.

Ключивые слова: розацеа, лечение, современные взгляды о патогенезе, солнцезащитные средства.

Розацеа – распространенное, воспалительное хронически-рецидивирующее заболевание преимущественно кожи лица, имеющее полиэтиологическую природу и клинически проявляется эритемой, телеангиэктазией, папулами и пустулами. Приблизительно 5–10 % населения страдает розацеа, и часто диагностируется у лиц со светлой кожей (I и II типами кожи по Т. Фитцпатрику). Розацеа наиболее распространена среди людей в возрасте 30–50 лет, однако она также наблюдается в любом возрасте [4, 31].

Этиология и патогенез розацеа изучены недостаточно и в развитии заболевания участвуют как эндогенные, так экзогенные факторы.

Развитие и клиническое течение розацеа во многом зависит от действия таких внешних факторов как ультрафиолетовое облучение, Demodex folliculorum, патогенные микроорганизмы, горячие и острые напитки, алкоголи и др. [1, 22, 16].

Розацеа, как мультифакториальное заболевания, развивается при действии внешних и внутренних триггерных факторов, на фоне генетических нарушении, аномалии врожденного и приобретенного иммунитета и нейроваскулярной расстройств [14, 24].

Ультрафиолетовые (УФ) лучи, как экзогенный фактор, участвует во всех важных аспектах розацеа: воспалении кожи, неоангиогенезе, телеангиэктазии и фиброзе, и может даже инициировать розацеа [3].

Авторы на основании своих исследовании считают, что УФ-излучение так и другие факторы окружающей среды играют ключевую роль в развитии розацеа [18]. Указано, что УФ-облучение может вызвать дисбаланс между окислительной и антиокислительной системами, что приводить к повышению в крови содержания перекисных радикалов, снижению фермента супероксиддисмутазы в тканях [23].

По мнению Kulkarni N.N., Takahashi T., Sanford J.A. существует связь между УФ-излучением и началом воспаления, опосредованного через врожденную иммунную систему. Последний комплекс увеличивает экспрессию ICAM и VCAM, что сопровождается притоком нейтрофилов и моноцитов в дерму [15]. В клинической практике применение солнцезащитных средств значительно снижает симптомы розацеа или предупреждает развитие данного дерматоза.

Целью терапии розацеа, при тяжелой степени течения, является разрешение клинических проявлении, добиться длительного периода ремиссии, улучшения качества жизни пациентов и при легкой степени – клиническое выздоровления.

В настоящее время применяются следующие местные препараты, которые наиболее часто используются для топической терапии розацеа и они утверждены управлением по контролю за продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration – FDA): метронидазол (0,75 % крем, 1 % гель, 0,75 % лосьон), азелаиновая кислота (15–20 % гель), 10 % сульфацетамид / 5 % сера (крем, пена, лосьон или суспензия), 1 % ивермектин (крем), агонисты α-1 адренергических рецепторов (0,5 % гель бромидина тартрат и 1 % крем оксиметазолина). Вышеуказанные препараты прошли плацебо-контролируемые, рандомизированные, двойные слепые типы исследования [14, 20, 26, 30].

Нет разницы между 0.75 % and 1 %, кремом, гель и лосьоном [31], однако лосьон может раздражать, из-за содержания в его составе алкоголя. Клиническая практика показало, что крем лучше всасывался, чем гель и лосьон [8]. Побочные действия не очень выражены и проявляется зудом различной степени выраженности, раздражением и сухостью кожи [21].

Азелаиновая кислота имеет противовоспалительный, антимикробный эффект. Азелаиновая кислота уменьшает папулы и пустулы на 58 %, эритему – 46 %, но она не влияет на телеангиэктазию [29, 25]. В проведенных исследования 15 % крем азелаиновой кислоты и 1 % геля метронидазола показано, что оба препаратов одинаковой степени уменьшали признаки воспаления, но побочных действии было больше у азелаиновой кислоты [32, 28].

Дерматологи наблюдали развитии клинических признаков розацеа от применения назальных глюкокортикостероидов [7]. По их мнению, данные препараты являются триггером в развитии розацеа.

Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA, США) одобрило две вазоконстрикторы α-1 адренергических рецепторов для решения проблемы с переходящей и стойкой эритемы при розацеа: в 2014 году 0,5 % гель бромидина тартрат и в 2017 г. 1 % крем оксиметазолина. От применения бромидина тартрат были отмечены такие побочные действия как ухудшение эритемы, гиперемии, развитие контактного дерматита, зуда и жжения отмечено примерно у 10–20 % пациентов. При этом 17 % больных прекратили терапию [6]. От применения оксиметазолина также наблюдали побочные эффекты, в виде дерматита и/или эритемы, парестезии, боли, сухости и зуда у 8,2 % больных, чаще всего в первые 90 дни лечения. При этом только 3,2 % пациентов прекратили использование препарата [6].

Регулярное применение сонцезащитных средств является краеугольным камнем лечения розацеа. При этом многие исследователи рекомендуют ежедневно использовать солнцезащитные крема широкого спектра действия с хорошей переносимостью и солнцезащитный фактор должен быть не менее 30 [11].

Соединения, обладающие солнцезащитными свойствами, по механизму действия делятся на химические УФ-фильтры и физические экраны.

В состав современных фотозащитных средств входит Тиносорб-М и Тиносорб-S и они сочетают в себе свойства и фотоэкранов и фильтров.

Тиносорб-S (бис-этиленгексилоксифенол-метоксифинил триазин) обладает в большей степени свойствами фильтра, характеризуется высокой фотозащитной активностью как от УФА, так и УФБ лучей.

Тиносорб-М (метилен бис – бензотриазолил тетраметилбутилфенол) имеет спектр действия, включающий наиболее длинные УФ-лучи, что означает высокую степень защиты против УФА-лучей.

Оба компонента являются высокоэффективным солнцезащитным фильтром благодаря своему тройному действию: поглощение УФ-излучения, светорассеяния и отражению света. Комбинация Тиносорба-S и -М обеспечивает эффективную фотозащиту кожи. Некоторые физические экраны не всегда популярны из-за неестественно беловатого окрашивания кожи после их нанесения.

В состав многих фотозащитных средств в качестве экранов входят неорганические соединения как диоксид титана, оксид цинка и др., которые работают по принципу экрана, отражая солнечные лучи, и эффективны с момента нанесения. Поэтому их можно использовать детям и лицам с чувствительной кожей [12].

При уходе за лицом у больных розацеа необходимо выбирать солнцезащитный крем на гидрофильный основе, т.е. на водной основе, чем на жирной. Это позволит избежать аккумуляции тепла и ухудшению течения дерматоза. Кроме того, добавление в состав солнцезащитных кремов ингредиентов, обладающим противовоспалительными, успокаивающими, а также свойством стабилизировать сосуды позволяет повысить эффективность терапии [32].

Проведенные исследования влияния видимого света (400–700 нм) на кожу людей с IV–VI типами кожи по Фитцпатрику показал, что данный свет также генерирует активные формы кислорода и азот, которые могут способствовать повреждению кожи у этих людей. Gold LS, Gold LS, Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL, et al. рекомендует добавление оксида железа, диоксида титана биологически значимых антиоксидантов в состав солнцезащитных продуктов для лучшей протекции от видимого света [13].

В последние годы для повышения эффективности фотопротекции в состав фотозащитных кремов добавляют антиоксиданты, поскольку последние хорошо ингибируют активные формы кислорода (АФК) и защищают ДНК от повреждающего действия АФК [23].

В работе авторов показано, что натуральные антиоксиданты (экстракт пиретрума, экстракт сои, экстракт коры магнолии и гамма-токоферол) в составе фотозащитных кремов против УФА/УФБ уменьшал вредные последствия видимого света, а также снижал кислородные радикалы на 78 %, IL-1α – на 82 % и MMP-1 – на 87 % [17].

Нами была изучена эффективность фотопротектора Photoderm AR SPF50+ у больных розацеа.

Под нашим клиническим наблюдением находились 65 пациентов, страдающих розацеа в возрасте от 38 до 59 лет, с давностью заболевания от 6 месяцев до 19 лет. Женщин было 51 (78,5 %), мужчин – 14 (21,5 %). Рапределение больных по полу и возросту представлены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту

	Женщин		Мужчин	
20–30 лет	3	4,6 %	1	1,5 %
31–40 лет	6	9,2 %	3	4,6 %
41–50 лет	13	20,0 %	6	9,2 %
51–60 лет	17	26,1 %	3	4,6 %
61–70 лет	10	15,4 %	1	1,5 %
Старше 71 года	2	3,1 %	–	–
Всего	51	78,5 %	14	21,5 %

Больные по клиническим проявлениям были распределены следующем образом: эритематозно-телеангиэктотической стадией страдали 22 (33,8 %) больных, папуло-пустулезной стадией – 32 (49,2 %) и пустулезно-узловатой стадией – 11 (17,0 %).

Таблица 2

Распределение больных по стадиям розацеа в зависимости от пола

	Эритема-телеангиоэктатическая стадия	Папуло-пустулезная стадия	Пустулезно-узлавая стадия	Всего
женщины	15	27	9	51
мужчины	7	5	2	14
Всего	22	32	11	65

Всем больным диагноз был установлен на основании клинико-лабораторных исследовании и большинства из них находились на диспансерном наблюдении.

Все 65 больных в зависимости от назначаемого лечения были разделены на две однородные по составу (возраст, пол, степень тяжести заболевания) группы.

Распределение больных по клиническим стадиям розацеа в зависимости от получаемой терапии представлено в таблице 2.

Первая группа больных состояла из 31 лиц, которым было проведено лечение согласно стандартам обследования и лечения по дерматовенерологии (2021 г.), которое состояло из приема внутрь метронидазола (0,25 г х 4 раза в день, в течение 15–20 дней), витаминных препаратов (аскорбиновая кислота, тиамина бромид, аевит) и антигистаминных препаратов по показаниям. При папуло-пустулезной и пустулезно-узловатой стадиях назначали внутрь антибиотики (доксициклин). Топическая терапия включала в зависимости от выраженности воспалительного процесса и включала метронидазол в виде 0,75 % или 1 % крема или 0,75 % геля, солнцезащитного крема, а также источник интенсивного импульсного света (IPL).

Больные второй группы (34 человек) на фоне стандартной терапии получали наружно солнцезащитный крем Photoderm AR SPF50+.

В процессе терапии ранее разрешение клинических симптомов отмечали у больных второй группы, по сравнению с первой.

Клиническая эффективность проводимой терапии мы оценивали по следующим критериям: клиническое выздоровление считали, когда отмечался полный регресс высыпаний, характерных для розацеа, но были остаточные явления в виде едва заметных телеангиэктазий; значительное улучшение расценивали при наличии остаточных явлений в виде слабой неотечной эритемы, единичных папул, пустул и телеангиэктазии; улучшение кожного процесса считали, когда наблюдалось незначительное уменьшение отечности и эритемы, уменьшение количества папулезных и пустулезных элементов, телеангиэктазии; отсутствие клинического эффекта отмечалось, когда кожные проявления после лечения остались неизменными; ухудшение кожного процесса считали, когда, несмотря на проводимое лечение, появлялись новые элементы, характерные для розацеа.

В результате проведенной терапии в первой группе больных клиническое выздоровление отмечено у 8 (12,3 %), значительной улучшение – у 11 (16,9 %), улучшение – у 9 (13,9 %) больных. Тогда как во второй группе больных данные показатели составили 23,1 %, 21,5 %, и 6,2 % соответственно.

В обеих группах больных отсутствие терапевтического эффекта и ухудшение кожного процесса мы не наблюдали. Результаты эффективности терапии приведены в таблице 2.

Таблице 2

Результаты эффективности терапии у больных розацеа

Результаты лечения	1 группа		2 группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Клиническое выздоровление	8	12,3	15	23,1	23	35,4
Значительное улучшение	11	16,9	14	21,5	25	38,5
Улучшение	9	13,9	4	6,2	13	20
Отсутствие эффекта	–	–	–	–	–	–
Ухудшение	–	–	–	–	–	–
Всего	31	47,7	34	52,3	65	100

Более выраженный клинический эффект у больных второй группы, скорее всего, связан с применением солнцезащитного крема Photoderm AR SPF50+. Поскольку, патент ROSACTİV и ингредиенты данного солнцезащитного крема оказывают положительный эффект на пораженную кожу больных розацеа, снижают раздражительность кожи и активность, и количество фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), вызывающий расширение кровеносных сосудов кожи. Например, эктоин и маннитол обладают выраженным антиоксидантным действием, стимулируют естественную защиту кожи и защищают от ультрафиолетовой радиации; эноксолон обладает противовоспалительными и успокаивающими свойствами; витамин Е как антиоксидант защищает от свободных радикалов; солнцезащитные фильтры, такие как Avobenzone, Tinosorb M и Tinosorb S обеспечивают очень высокую степень защиты как от UVA, так и от UVB лучей.

В процессе проводимой терапии наблюдались различные побочные эффекты. В первой группе больных побочные эффекты были отмечены у 6 (19,3 %) из 31 больного и из них на зуд кожи жаловался 1 (3,2 %) больной, диспепсию – 3 (9,7 %) и усилению эритемы – 2 (6,4 %) больной. Тогда

как, во второй группе побочные эффекты наблюдали у 3 (8,8 %) из 34 больных. При этом 1 (2,9 %) пациент жаловался на зуд кожи, 2 (5,9 %) больных – на диспепсию.

Всем больным обеих групп рекомендовали продолжать применят те же солнцезащитные крема, которые были применены во время терапии.

29 больных первой и 31 больной второй группы после полученной терапии постоянно находились под диспансерным наблюдением. Через 9 месяцев рецидивы были отмечены у 8 (27,6 %) больных в первой группе больных и у 4 (12,9 %) во второй группе пациентов.

Как видно из наших данных, стандартная терапия розацеа с применением солнцезащитного крема Photoderm AR SPF50+, повышает терапевтическую эффективность, снижает побочные эффекты терапии и уменьшает количество рецидивов у этих больных.

Таким образом, фотозащитные средства являются неотемлемой частью коплексной терапии дерматозов, в патогенезе развития которых принимают участие солнечные лучи. В этом плане рациональным решением проблемы фоточувствительных дерматозов являются фотопротекторы с содержанием Tinosorb M и Tinosorb S, которые с большим количеством фильтров укрепляют естественные защитные механизмы кожи, балансируют биологические побочные эффекты УФ-лучей и активно защищают ДНК клеток, кроме этого дополнительный компонент ROSACTİV оказывающий положительный эффект на пораженную кожу больных розацеа, снижает раздражительность кожи и количество фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), вызывающий расширение кровеносных сосудов кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arifov S.S., Babadjanov O.A., Eshbaev E.H. Clinical and microbiological profile of rosacea //World Healthcare Providers. USA, 2016. № 2. P. 11–14.
2. Anzengruber F., Czernielewski J., Conrad C., et al. Swiss S1 guidelinefor the treatment of rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017. Vol. 31(11). P. 1775–1791. doi:10.1111/jdv.2017.31. issue-11
3. Ahn C.S., Huang W.W. Rosacea pathogenesis. Dermatol Clin. 2018. Vol. 36. P. 81–86.
4. Alexis A.F. Rosacea in patients with skin of color: uncommon but not rare. Cutis. 2010. Vol. 86(2). P. 60–62. Wehausen B., Hill D.E., Feldman S.R. Most people with psoriasis or rosacea are not being treated: a large population study. DermatolOnline J. 2016. Vol. 22(7). P. 13030.
5. Basta-Juzbasić A., Dobrić I. The effect of local administration of corticosteroids on the course and therapy of rosacea. Lijec Vjesn. 1989 Mar. Vol. 111(3). P. 89–93.
6. Del Rosso J.Q. Topical a-agonist therapy for persistent facial erythema of rosacea and the addition of oxymetazoline to the treatment armamentarium: where are we now. J Clin Aesthet Dermatol. 2017. Vol. 10. P. 28–32.
7. Egan C.A., Rallis T.M., Meadows K.P., et al. Rosacea induced by beclomethasone dipropionate nasal spray. Int J Dermatol. 1999. Vol. 38. P. 133–134.
8. Elewski B.E., Fleischer A.B. Jr, Pariser D.M. A comparison of 15 % azelaic acid gel and 0,75 % metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. Arch Dermatol. 2003. Vol. 139(11). P. 1444–1450.
9. Faghihi G., Khosravani P., Nilforoushzadeh M.A., et al. Dapsone gel inthe treatment of papulopustular Rosacea: a double-blind randomized clinical trial. J Drugs Dermatol. 2015. Vol. 14(6). P. 602–606.
10. Wilkin J.K., DeWitt S. Treatment of rosacea: topical clindamycin versus oral tetracycline. Int J Dermatol. 1993 Jan. Vol. 32(1). P. 65–67. doi: 10.1111/j.1365–4362.1993. tb00974.x.
11. Reinholz M., Tietze J.K., Kilian K. et al. Rosacea – S1 guideline. J Dtsch Dermatol Ges. 2013. Vol. 11. P. 768–780.
12. Rigel D.S., Lim H.W., Draelos Z.D. et al. Photoprotection for all: Current gaps and opportunities. JAM Acad Dermatol. 2022. Vol. 86(3). P. 18–26.
13. Gold L.S., Mahmoud B.H., Ruvolo E., Hexsel C.L., et al Impact of longwavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. J Invest Dermatol. 2010. Vol. 130. P. 2092–2097.
14. Kulkarni N.N., Takahashi T., Sanford J.A. Innate immune dysfunction in rosacea promotes photosensitivity and vascular adhesion molecule expression. J Invest Dermatol. 2020. Vol. 140. P. 645–655.e6.
15. Kim H.S. Microbiota in Rosacea. American Journal of Clinical Dermatology (2020) 21 (Suppl 1): S25–S35).
16. Liebel F., Kaur S., Ruvolo E., Kollias N., Southall M.D. Irradiation of skin with visible light induces reactive oxygen species and matrix-degrading enzymes. J Invest Dermatol. 2012. Vol. 132. P. 1901–1907.
17. Morgado-Carrasco D. Granger C., Trullas C. et al. Impact of ultraviolet radiation and exposome on rosacea: Key role of photoprotection in optimizing treatment. J Cosmet Dermatol. 2021 Nov. Vol. 20(11). P. 3415–3421. doi: 10.1111/ jocd.14020. Epub 2021 Mar 4.

18. Ozturkcan S., Ermertcan A.T., Sahin M.T., Afşar F.S. Efficiency of benzoyl peroxide-erythromycin gel in comparison with metronidazole gel in the treatment of acne rosacea. J Dermatol. 2004. Vol. 31(8). P. 610–617. doi:10.1111/j.1346–8138.2004.tb00566.x
19. Oge L.K., Muncie H.L., Phillips-Savoy A.R. et al. Rosacea: Diagnosis and Treatment. American Family Physician. 2015. Vol. 92(3). P. 187–196.
20. Odom R., Dahl M., Dover J., Draelos Z., Drake L., Macsai M., Powell F., Thiboutot D., Webster G.F., Wilkin J; National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. 2009. Vol. 84(2). P. 97–104.
21. Steinhoff M., Schauber J., Leyden J.J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings // J Am Acad Dermatol. 2013. Vol. 69 (6 suppl 1). P. 1526.
22. Solano F. Photoprotection and skin pigmentation: melanin-related molecules and some other new agents obtained from natural sources. Molecules. 2020;. Vol. 25. P. 1537.
23. Tisma V.S., Basta- Juzbasic A., Jaganjac M. et al. Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea. J Am Acad Dermatol. 2009. Vol. 60. P. 270–276.
24. Thiboutot D., Thieroff-Ekerdt R., Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15 %) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomised phase III studies // J Am Acad Dermatol. 2003. Vol. 48. P. 836–845.
25. Torok H.M., Webster G., Dunlap F.E. et al. Combination sodium sulfacetamide 10 % and sulfur 5 % cream with sunscreens versus metronidazole 0.75 % cream for rosacea. Cutis. 2005 Jun. Vol. 75(6). P. 357–363.
26. Chang A., Raber I., Xu J., et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. J Invest Dermatol 2015. Vol. 135 (6). P. 1548–1555. doi:10.1038/jid.2015.53
27. van Zuuren E.J., Graber M.A., Hollis S. Interventions for rosacea. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20. Vol. (3). CD003262. doi: 10.1002/14651858.CD003262.pub3..
28. van Zuuren E.J., Kramer S., Carter B., Graber M.A., Fedorowicz Z. Interventions for rosacea // Cochrane Database Syst Rev. 2011. Vol. 3. CD003262.).
29. Yoo J., Reid D.C., Kimball A.B. Metronidazole in the treatment of rosacea: do formulation, dosing, and concentration matter J Drugs Dermatol. 2006. Vol. 5(4). P. 317–319.
30. Wolf J.E., Kerrouche N., Arsonnaud S. Efficacy and safety of once-daily metronidazole 1 % gel compared with twice-daily azelaic acid 15 % gel in the treatment of rosacea // Cutis. 2006. Vol. 77(4 Suppl.). P. 3–11
31. Wehausen B., Hill D.E., Feldman S.R. Most people with psoriasis or rosacea are not being treated: a large population study. Dermatol Online J. 2016. Vol. 22(7). P. 13030.
32. Wigger-Alberti W., Kresken J., Kindl U., Clanner-Engelshofen B.M. Reinholz M. Dermocosmetics for use in rosacea: guideline of the society for dermopharmacy. Skin Pharmacol Physiol. 2018. Vol. 31. P. 147–154.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК: 616.398:616.5-002-02-07-08

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕЛЛАГРОИДНОГО ДЕРМАТИТА

Ш.З. МАВЛЯНОВА, А.И. ИСМАГИЛОВ, М.С. МУТАВАЛИЕВ, А.А. ХАМИДУЛЛАЕВА

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

ХУЛОСА

ПЕЛЛАГРОИД ДЕРМАТИТНИНГ КЛИНИК ҲОЛАТ

Ш.З. Мавлянова, А.И. Исмагилов, М.С. Мутавалиев, А.А. Хамидуллаева

Мақолада пеллагроид дерматит ҳолатининг аёл бемор мисолида учраши келтирилган.

Калит сўзлар: пеллагра, этиопатогенез, клиника, даво.

SUMMARY

CLINICAL CASES OFPELLAGROID DERMITIS

SH.Z. Mavlyanova, A.I. Ismagilov, M.S. Mutavaliev, A.A. Khamidullaeva

The cases of pellagroiddermitis in woman is described in this article.

Keywords: pellagra, ethiopathogenez, clinic, treatment.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ПЕЛЛАГРОИДНОГО ДЕРМАТИТА

Ш.З. Мавлянова, А.И. Исмагилов, М.С. Мутавалиев, А.А. Хамидуллаева

В статье описан случа пеллагроидного дерматита у женщины.

Ключевые слова: пеллагра, этиопатогенез, клиника, лечение.

Пеллагра (pellagra, pelleagra-грубая, шероховатая кожа)-заболевание, возникающее в результате недостаточности в организме никотинамида, триптофана, витаминов, относящихся к группе В. Клинические проявления заболевания, впервые описал испанский врач G. Casal в 1735 г., а итальянский врач F. Frappoli назвал болезнь пеллагрой. Характеризуется заболевание своеобразными изменениями кожи, поражением пищеварительного тракта и нервной системы со значительными нарушениями психики (дерматит, диарея, деменция) [1, 2].

Этиология и патогенез. В основе заболевания лежит нарушение обмена веществ, вызванное дефицитом комплекса витамина В, особенно никотиновой кислоты и (или) триптофана эндогенного или экзогенного происхождения. Ниацин (витамин В3) – витаминный ко-фактор, который может поступать с пищей или синтезироваться эндогенным путем из эссенциальной аминокислоты триптофана. Ниацин находится в цельных злаках, обогащенных орехами, хлебобулочных изделиях, молочных продуктах, печенье, мясе, грибах и сушеных бобах. Алиментарный ниацин существует в форме никотинамид динукдеатида (НАД) и NAD PH. НАД и NAD PH гидролизуются в просвете кишечника с формированием никотинамида. Никотинамид трансформируется в печень, почки и кишечник, где вновь переходит в формы НАД и NAD PH. Значительно часто встречается вторичная пеллагра-болезнь, вызванная нарушением всасывания и усвоения витаминов группы В. Сульфаниламиды и антибиотики, обладая бактериостатическим свойством, препятствуют синтезу никотиновой кислоты бактериями кишечника. Провоцирующим моментом может быть воздействие солнечного света в связи с повышенной фоточувствительностью кожи из-за недостатка никотиновой кислоты и других витаминов группы В. [3, 5].

Клиника. Большинство случаев заболевания регистрируются в весенне-летний период. Начальные клинические признаки проявляются в виде дерматита на открытых участках тела, на

которые падают солнечные лучи. Дерматит проявляется отеком кожи, эритемой, которые имеют резкие и четкие границы. Субъективно больных беспокоит сильный зуд и жжение. Эритема расположена на боковой стороне ладони или стопы, пальцев и кисти, заканчивается прямой линией. Этот клинический симптом напоминает перчатки (симптом «перчатки»). Эритема и граница отекшего очага на коже шеи также несколько возвышается, будто отделяя ее от окружающей кожи (симптом «воротника Козала»). Вновь появившиеся патологические очаги-темно-красные, цвета красной вишни, а старые-бурого, красно-коричневого цвета. Впоследствии в центре патологического очага начинается шелушение, которое продолжается по периферии очага. Кожа сухая, ее поверхность шершавая и атрофированная, постепенно инфильтрируется. На лице высыпания могут располагаться в форме бабочки, быть сходными с себорейным дерматитом, а при наличии помимо эритематозно сквамозных изменений пузырей, корок, пигментации лицо становится маскообразным («пеллагрозная маска»). Изменения на лице чаще встречаются у женщин и детей, они менее выражены, чем на других участках кожи. Со временем кожа утолщается в четко ограниченные, кератиновые, гиперпигментированные бляшки. Желудочно-кишечные симптомы могут являться самыми первыми признаками пеллагры. Язык, словно малина, красного цвета, отечен, на его боковой стороне видны следы зубов. У больных пропадает или уменьшается аппетит, живот болезнен, наблюдается диарея. На поздних стадиях заболевания нарушается нервномускульная деятельность, протекая в форме пеллагрозного полиневрита, депрессии, страха и деменции, сопровождающихся парестезией и уменьшением чувствительности кожи. При легком течении болезни, если не выявляются нарушения желудочно-кишечной деятельности, психики больных, болезнь проявляется лишь дерматитом. Это состояние называется пеллагроидной эритемой, или пеллагродермой [1, 3, 4].

Дифференцировать пеллагру необходимо от фотодерматозов, экземы, нейродермита, порфирии, псориаза, многоформной экссудативной эритемы, кератодермий, микозов стоп [2].

Лечение. Рекомендуется ежедневный прием 15–20 мг ниацина или около 60 мг экзогенного триптофана. Терапия никотинамидом или никотиновой кислотой в дозе 500 мг в день назначается на несколько недель. Никотинамид более предпочтителен, чем никотиновая кислота, так как последняя часто вызывает головную боль и жар. Нейропсихиатрические симптомы могут уменьшаться уже спустя 24–48 часов после начала лечения, однако купирование кожных поражений зачастую требует более длительного времени – 3–4 недели. Рекомендуется богатая белками пища [1, 2].

Приводим наш пример

Больная Г.Н. 14.05.1979 г.р., с № 2850 амбулаторной карты, обратилась в РСНПЦДВиК с жалобами на высыпания и зуд на коже лица, задней поверхности шеи, в области кистей и передней поверхности обеих голеней. Субъктивно: зуд и жжение.

Anamnesis morbi: Больная считает себя больной в течении 1–1,5 года, заболевание ни с чем не связывает. По поводу болезни никуда не обращалась. В следствие ухудшения состояния кожи, обратилась в РСНПЦДВиК, оттуда направили во 2-ое отделение дерматологии.

Anamnesis vitae: Пациентка росла и развивалась соответственно полу и возрасту. Замужем, имеет трех детей. Аллергические реакции на пищевые продукты на лекарственные средства не отмечены. Из перенесенных заболеваний ОРВИ и ГРИПП. Вредные привычки отрицает. Наследственность не отягощена.

Status praesens objective: Общее состояние пациентки средней степени тяжести, сознание заторможенное, положение пассивное. Язык обложен белыми налетом, аппетит отсутствует. Лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная система без деформаций. Телосложение астеническое, на вопросы отвечает медленно. Дыхание свободное через нос. При аускультации в легких дыхание- везикулярное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 80 ударов в/мин. Артериальное давление 120/80 мм/рт/ст. Температура тела 36,6°С. При пальпации живот мягкий, без болезненный, печень и селезенка не пальпируются. Симптом «поколачивания» с обеих сторон отрицательный. Диурез регулярный.

Status localis: Кожно-патологический процесс носит хронический, распростаненный, симметричный воспалительный характер. Локализованы на коже лица, шейно-воротниковой зоне, тыльная поверность кистей рук, передней части голеней ,а также на тыльной поверности ног. Элементами поражения являются пятно, эритема, корки. Эритематозные пятна эволюционированы в красновато-коричневые корки, размерами от 5 см до 8 см в диаметре. Эритема с четкими границами, в области кистей рук напоминает симптом перчатки. На патологических участках кожи присутствует местная температура. Придатки кожи без изменений. Субъективно: зуд, жжение.

Лабораторно-инструментальные исследования:

Общий анализ крови: Hb – 99 г/л, эритроциты – 3,2×1012; ЦП – 0,8; тромбоциты – 230; лейкоциты – 6,2×109; эоз – 2,5 %; лимфоциты – 37,7 %; моноциты – 9,8 %; СОЭ – 21 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 2,8; АлАТ – 50 ед/л; АсАТ – 63 ед/л; общий белок – 65г/л; общий билирубин- 6,2 ммоль/л. Общий анализ мочи: лейкоциты – 5–6 в п/з., слизь-+++, бактерии- +++.

Общий анализ кала: Форма – не оформленная, Лейкоциты – 2–3. Реакция микропреципитации (РМП) – отрицательно. В микроскопическом исследовании на грибы с области шеи- не обнаружены. На УЗИ печени, ж/п, селезенки: диффузные изменения паренхимы печени, хронический холецистит. На УЗИ щитовидной железы: эхопризнаки тиреодита.

В гистологическом исследовании-гиперкератоз, очаговый паракератоз, акантоз, в поздних стадиях истончение мальпигиевого слоя, спонгиоз, образование пузырьков, повышенное содержание пигмента, отек сосочкового слоя дермы, сосудов, преимущественно лимфоцитарная инфильтрация, иногда дегенеративные изменения волокнистых субстанций дермы.

Назначено: Витаминотерапия, антигистаминные препараты, дезинтоксикационная, антиоксидантаная терапия. Также назначены инновационные методы лечения: пелодотерапия, бальнеотерапия и физиотерапия с применением широкополостного излучения-UVB 311 нм, фототерапия.

На фоне получаемой терапии общее состояние больной улучшилось, кожно-патологический процесс в динамике рассосался, и больная была выписана из стационара под наблюдением врача по месту жительства с рекомендацией соблюдения рациона питания.

Представленный клинический случай имеет практический интерес в плане введения больных с пеллогроидным дерматитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арифов С.С. Клиническая дерматология и венерология – Т.: «Voris-nashriot», 2008. С. 208–210.
2. Фицпатрик Т. и др.»Дерматология в клинической практике». Перевод с англ. – М.: «БИНОМ» 2012. Том 2. С. 1322–1323.
3. Kaliaperumal Karthikeyan, MD and Devinder Mohan Thappa, MD, DHA, MNAMS, Pellagra and skin- International Journal of Dermatology, 2002.
4. Nimtsovitskaya M.A., Zarbaeeva V.S., To the pellagra clinic- Kazan Medical Journal, 2022.
5. Arif T., Adil M., Amin S.S. Pellagra: An uncommon desease in the modern era- A case report. J Pak Assoc Dermatol. 2018. Vol. (3). P. 360–363.

УДК: 616-006.441:616.5-002.72-07-08

РЕДКАЯ ФОРМА КОЖНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ: ФОЛЛИКУЛОТРОПНЫЙ ГРИБОВИДНЫЙ МИКОЗ

А.Б. РАХМАТОВ, Х.И. НАСИМОВ, В.В. СОТНИКОВА

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

ХУЛОСА

ТЕРИ Т-ҲУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМАСИНИНГ КАМ УЧРАЙДИГАН ШАКЛИ: ФОЛЛИКУЛОТРОП ЗАМБУРУҒСИМОН МИКОЗ

А.Б. Рахматов, Х.И. Насимов, В.В. Сотникова

Фолликулотроп замбуруғсимон микоз – тери Т-ҳужайрали лимфомасининг кам учрайдиган варианти бўлиб, унда хавфли Т-лимфоцитлар соч фолликулаларини инфилтрация қилади. Касаллик қаттиқ пилакчалар, алопеция билан намоён бўлади ва кўпинча юз ва бошда жойлашади. Диагностикаси гистологик ва иммуногистокимёвий таҳлилни талаб қилади. ФГМ классик замбуруғсимон микозга қараганда агрессивроқ кечиши мумкин, бу еса даволашга комплекс ёндашувни талаб қилади.

Калит сўзлар: Т-ҳужайрали лимфомаси, фолликулотроп замбуруғсимон микоз, клиникаси, диагностикаси, давоси.

SUMMARY

A RARE FORM OF CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA: FOLLICULOTROPIC MYCOSIS FUNGOIDES

A.B. Rakhmatov, H.I. Nasimov, V.V. Sotnikova

Folliculotropic mycosis fungoides is a rare variant of cutaneous T-cell lymphoma characterized by infiltration of malignant T-lymphocytes into hair follicles. The disease presents with indurated plaques, alopecia, and is most commonly localized on the face and scalp. Diagnosis requires histological and immunohistochemical analysis. FMF may exhibit a more aggressive clinical course than classic mycosis fungoides, necessitating a comprehensive treatment approach.

Keywords: T-cell lymphoma, folliculotropic mycosis fungoides, clinical presentation, diagnosis, treatment.

РЕЗЮМЕ

РЕДКАЯ ФОРМА КОЖНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ: ФОЛЛИКУЛОТРОПНЫЙ ГРИБОВИДНЫЙ МИКОЗ

А.Б. Рахматов, Х.И. Насимов, В.В. Сотникова

Фолликулотропный грибовидный микоз – редкий вариант кожной Т-клеточной лимфомы, при котором злокачественные Т-лимфоциты инфильтрируют волосяные фолликулы. Заболевание проявляется плотными бляшками, алопецией и чаще локализуется на лице и голове. Диагностика требует гистологического и иммуногистохимического анализа. ФГМ может иметь более агрессивное течение, чем классический грибовидный микоз, что требует комплексного подхода к лечению.

Ключевые слова: Т-клеточная лимфома, фолликулотропный грибовидный микоз, клиника, диагностика, лечение.

Грибовидный микоз (ГМ) – первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи (ЛК), характеризуемая пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами [1, 3]. ГМ является самым частым вариантом Т-клеточной лимфомы кожи (ТКЛК) – 65 %, при этом составляет всего 1 % всех неходжкинских лимфом и 50 % первичных ЛК [1, 6]. Диагностируется обычно в возрасте 55–60 лет, редко (1 % случаев) может поражать детей и подростков [3]. ГМ чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин (2:1) [3, 6]. Заболеваемость в мире составляет 0,6–0,7 случая на 100 тыс. населения [1,9]. Фолликулотропный грибовидный микоз развивается главным образом у взрослых, но описан также у детей и подростков [4].

Этиология ГМ до сих пор неясна. Предполагаются инфекционная теория развития заболевания (в частности, роль золотистого стафилококка, вируса Эпштейна–Барр, человеческого Т-клеточного лимфотропного вируса 1-го типа, вируса ветряной оспы) и антигенная теория, согласно которой контакт с канцерогенами приводит к хронической антигенной стимуляции, ведущей к неконтролируемой клональной пролиферации и накоплению неопластических Т-клеток в коже [1, 3, 6].

Фолликулотропный грибовидный микоз является самостоятельным вариантом грибовидного микоза, характеризующимся наличием фолликулотропных инфильтратов, часто с сохранением межфолликулярного эпидермиса и преимущественным поражением головы и шеи [4, 5]. Заболевание может проявляться сгруппированными фолликулярными папулами, пятнами, ассоциированными с фолликулами, плотными бляшками или опухолями [4]. Другими клиническими проявлениями являются акнеформные высыпания (комедоны, кисты), узловатыми пруригоподобными поражениями и «львиным лицом», напоминающие волосяной кератоз, которые локализуются главным образом на туловище и конечностях [4]. Эти разнообразные проявления часто имитируют другие заболевания кожи, что затрудняет диагностику [3, 4]. Поражение кожи при фолликулотропном грибовидном микозе часто ассоциировано с алопецией [4]. У детей заболевание чаще всего проявляется гипопигментированными, приуроченными к волосяным фолликулам пятнами, и ассоциированной алопецией [4]. Частым и очень характерным признаком болезни являются инфильтрированные бляшки в области бровей, сопровождающиеся выпадением волос [4]. Зуд зачастую очень интенсивный. Часто наблюдаются вторичные бактериальные инфекции [6]. В редких случаях фолликулотропный грибовидный микоз может проявляться солитарными очагами поражения (солитарный или одноочаговый фолликулотропный грибовидный микоз) или эритродермией [4].

Фолликулотропный грибовидный микоз морфологически характеризуется перифолликулярным или диффузным лимфоцитарным инфильтратом дермы с различной степени выраженности инфильтрацией фолликулярного эпителия мелкими, среднего размера и иногда крупными Т-клетками с церебриформными гиперхромными ядрами *(см. вклейку фото 15)* [5]. Во многих случаях обнаруживается муцинозная дегенерация фолликулярного эпителия (фолликулярный муциноз), которая может быть визуализирована окраской альциановым синим или коллоидным железом, однако были также описаны случаи без фолликулярного муциноза [5]. Инфильтрация

фолликулярного эпителия может сопровождаться инфильтрацией эккринных потовых желез (сиринготропизм), комбинацию которых часто называют аднексотропным грибовидным микозом [5]. Тем не менее, одновременная инфильтрация интерфолликулярного эпидермиса (эпидермотропизм), характеризующая ранние стадии классического грибовидного микоза, встречается редко [5]. В ранних поражениях, клинически характеризующихся приуроченными к фолликулам пятнами или акнеформными высыпаниями или высыпаниями, подобными волосяному кератозу, перифолликулярный инфильтрат обычно скудный и содержит помимо атипичных Т-клеток различное количество мелких реактивных Т-клеток, гистиоцитов и иногда – эозинофилов [5, 10]. При прогрессировании поражения кожи до более инфильтрированных бляшек или опухолей дермальные инфильтраты становятся более диффузными и могут содержать большее количество крупных клеток или среднего размера клеток с тонкодисперсным хроматином. Часто наблюдается значительная примесь эозинофилов и особенно в случаях вторичной бактериальной инфекции – плазматических клеток [5, 6]. В некоторых случаях могут присутствовать кластеры мелких В-лимфоцитов. В случаях разрушения эпителия волосяных фолликулов может наблюдаться гранулематозная реакция [5].

Крупноклеточная трансформация, которую определяют по присутствию более 25 % бластных клеток или присутствию кластеров бластных клеток, была описана более, чем в 20 % случаев фолликулотропного грибовидного микоза, и наблюдается чаще, чем при классическом грибовидном микозе [3, 6].

Фолликулотропный грибовидный микоз (ФГМ) классифицируется как вариант грибовидного микоза (ГМ), а значит, стадии болезни устанавливаются по общепринятой TNMB-системе, которая применяется для всех первичных кожных Т-клеточных лимфом, включая этот вариант.

TNMB-классификация. Стадия устанавливается по совокупности 4 параметров:

T (Tumor)	Поражение кожи
N (Node)	Поражение лимфатических узлов
M (Metastasis)	Вовлечение внутренних органов
B (Blood)	Наличие опухолевых Т-клеток в крови (Sézary клетки и др.) [1, 3]

Клинические стадии грибовидного микоза (включая фолликулотропный)

Стадия	Характеристика
IA	≤10 % поверхности кожи поражено пятнами и/или тонкими бляшками, лимфоузлы не увеличены, внутренние органы не вовлечены
IB	>10 % поверхности кожи поражено, но всё ещё без опухолей, лимфоузлы нормальные
IIA	Кожные поражения как в IA или IB + увеличенные, но не инфильтрированные лимфоузлы
IIB	Появление опухолевых узлов на коже (>1 см), при этом лимфоузлы могут быть нормальными или реактивно увеличенными
III	Эритродермия – ≥80 % поверхности кожи диффузно поражено (покраснение, шелушение, зуд и пр.)
IVA	Любая кожная стадия + инфильтрация лимфоузлов (IVa1 – без злокачественных клеток в крови, IVa2 – с ними)
IVB	Вовлечение внутренних органов [1]

Особенности фолликулотропного варианта грибовидного микоза.

1. Может начинаться как пятнистая стадия (IA–IB), но часто протекает более агрессивно, чем классический ГМ.

2. У многих пациентов болезнь диагностируется уже на стадии IIB или выше, особенно при крупноклеточной трансформации.

3. Часто вовлекаются волосяные фолликулы лица и шеи, что может приводить к алопеции (выпадению волос), комедонам, кистам и т. д.

Диагноз основывается на клинической картине, гистопатологических и иммуногистохимических (ИГХ) результатах биопсии кожи [4].

Эта форма более устойчива к местной терапии. Лечение ФГМ, и в целом ГМ, должно быть адаптировано к стадии заболевания. Лечение фолликулотропного грибовидного микоза имеет свои особенности, отличающие его от классического грибовидного микоза, из-за: бóльшей глубины поражения (фолликулы находятся глубже в дерме), местные кремы и ПУВА могут не достигать нужной глубины, используются лучевая терапия (электроны) или системные препараты [4,7]; ФГМ часто плохо отвечает на монотерапию фототерапией или мазями, поэтому применяют комбинированные схемы, включая интерферон, ретиноиды, бексаротен, химиотерапия [7, 9]; час-

того резистентного течения, риска трансформации в крупноклеточную лимфому, что требует агрессивной системной терапии и наблюдения; склонности к рецидивам после стандартной терапии кожи [7, 8].

Приводим наш пример

Пациентка Ш., 1986 г.р., обратилась в консультативную поликлинику РСНПМЦДиК 10.09.2025 г. При поступлении предъявляла жалобы на высыпания на коже головы, лица, шеи, живота, груди, спины, обеих рук и ног. Снижение слуха. Субъективно – зуд.

Anamnesis morbi. По словам пациентки, она считает себя больной в течение 1,5 лет. Связывает начало заболевания с вакцинацией от COVID-19. Первые высыпания появились на коже бедра, затем постепенно распространились на другие участки тела, указанные выше. Количество и площадь высыпаний медленно увеличивались. На протяжении года сохранялись высыпания на лице. Лечилась амбулаторно. В течение одного месяца принимала Преднизолон по 25 мг в сутки. После лечения наблюдалось кратковременное улучшение. В последние 3 месяца состояние ухудшилось, высыпания стали прогрессировать. В связи с этим пациентка обратилась в Республиканский специализированный центр дерматологии, направлена в отделение дерматомикологии с предварительным диагнозом «Лимфома кожи» для стационарного лечения.

Anamnesis vitae. Пациентка выросла в благоприятных условиях. В настоящее время –домохозяйка. Перенесённые заболевания: ОРВИ. Аллергических реакций на лекарства и продукты питания не отмечает. Много лет употребляет табачные изделия, употребляет алкогольные напитки. Не контактировала с лицами, приехавшими из-за границы и с больными коронавирусом. Не вакцинирована. В октябре 2020 года перенесла коронавирусное заболевание.

Эпидемиологический анамнез. За последние 6 месяцев не выезжала за границу. За последние 6 месяцев внутримышечные и внутривенные инъекции не получала. На прием к стоматологу не обращалась. Операций не было.

Status praesens. Общее состояние пациентки удовлетворительное, сознание ясное, ориентируется, четко отвечает на вопросы. По Фитцпатрику – фототип III. Подкожножировая клетчатка развита хорошо. Язык влажный, покрыт светлым налётом. Периферические лимфатические узлы не увеличены, подвижные, безболезненные, не спаяны с окружающими тканями. Телосложение нормостеническое. Опорно-двигательный аппарат без деформаций, безболезненный. Дыхание через нос свободное. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Частота пульса 78 ударов в минуту. Пальпация живота мягкая, безболезненная. При дыхании участвует. Печень и селезенка не пальпируются. Стул регулярный, запоров нет. Симптом раздражения отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, регулярное.

Status localis. Кожно-патологический процесс имеет распространенный, симметричный, воспалительный характер, локализуется в области головы, лица, туловища (брюшной, грудной, подмышечной, спинной), обеих рук и ног. Кожа головы и шеи диффузно покрасневшая, отечная, инфильтрированная. На ней имеются образования, наибольшее размером 3 х 2 см, розового цвета, с относительно четкими границами, основание несколько инфильтрировано, плотной консистенции, подвижное, безболезненное, бугристое, овальной формы, не изъязвленное *(см. вклейку фото 16).* Патологические морфологические элементы включают узелки, бляшки, корки и шелушение на эритематозном фоне с четкими границами. Границы этих патологических морфологических элементов четкие, неправильные, овальной, округлой формы, диаметром от 2 до 10 см, распределены в указанных областях. В патологических очагах сохранена чувствительность кожи. В области головы наблюдается тотальное выпадение волос *(см. вклейку фото 17).* Ногти без изменений. Лимфатические узлы околоушной области и шеи увеличены. Субъективно: зуд.

Лабораторно-инструментальные исследования:

Общий анализ крови: Гемоглобин – 112 g/l (снижен), цветной показатель – 0,82 (снижен), содержание гемоглобина в одном эритроците – 27,5 pg(снижен), тромбоциты – 486×10^9/l (повышены), лейкоциты – $22{,}8\times10^9$/l (повышены), сегментоядерные нейтрофилы – 77,0 % (повышены) Моноциты – 11,1 % (незначительно повышены).

Биохимический анализ крови **–** в пределах нормы.

Реакция микропреципитации – отрицательный.

Проточная цитофлуориметрия, полный комплекс (всего 9 CD-маркеров): Лимфоциты – 18,1 – 28,1 (17–47)] Т-лимфоциты – 87,4 – [70,0 (61-85)] В-лимфоциты – 1,0 – [15,4 (7–17)] Т-хелперы – 72,3 – [43,2 (35–55)] Цитотоксические Т-лимфоциты – 12,2 – [24,6 (19–35)]. Иммунорегуляторный индекс – 5,90 – [1,75 (1,5–2,6)] Кортикальные тимоциты – 1,5 – [1,2 (0,1–1,5)] Естественные

Т-киллеры (TNK- лимфоциты) – 2,5 – [2,54 (0,5–6)] Натуральные киллеры (NK) – 8,3 – [15,6 (8–17)] Т-активированные лимфоциты (ИЛ-2) – 6,9 – [4,2 (3-9)] В-активированные лимфоциты (ИЛ-4, IgE) – 45.9 – [45,8 (42–58)] Fas-рецептор апоптоза – 11,8 – [15,1 (10–25)] Маркер активированного ИЛ-2 апоптоза – 2,0 – [1,7 (0,5–2,0)].

Гистологическое исследование патогистологического очага (10.09.2025) на коже выявил незначительный гиперкератоз, неравномерный акантоз, вакуолизация клеток шиповатого и базального слоев. В верхней трети дермы определяются пролифераты состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов, нейтрофилов; гистиоциты с повышенной митотической активностью и гиперхромными ядрами, гигантские многоядерные клетки, экзоцитоз; дезорганизация коллагеновых волокон, стенки сосудов утолщены эндотелий их набухший; придатки кожи сохранены. Заключение – подобная морфологическая картина соответствует диагнозу лимфомы кожи.

Реакция на скрытую кровь – отрицательно.

Общий анализ кала – Мышечные волокна: отчетливо видимые – ++, Крахмал – ++, Кристаллы – ++, Слизь – +, Эпителий – 1–2 (в поле зрения), Лейкоциты – 2–3 (в п/з), Эритроциты – 1–2 (в п/з), Грибы (дрожжи/кандиды) – +.

Общий анализ мочи – Реакция на кровь (гемотест) – 3+ (значительное количество крови), Эпителий: плоский – 3–4 (в поле зрения), Лейкоциты – 7–8 (повышены, возможен воспалительный процесс), Эритроциты неизменённые – 3–4, Эритроциты изменённые – 4–5, Слизь – ++, Соли: оксалаты – ++.

Определение общего IgE методом ИХЛА – 312.4 IU/ml – [0–100IU/ml].

Палочки Коха и Ганзена для исследования слизистой оболочки носа – не обнаружено.

Экспресс-анализ для выявления ВИЧ-HCV-HBsAg-Syphilis Combo Wondfo

ОИТВ 1/2 – не обнаружено, Гепатит С – не обнаружено, Сифилис – не обнаружено, Гепатит В – не обнаружено.

Патогистологическое исследование (13.09.25): Многослойный плоский эпителий с гиперплазией, под эпителием рыхло-волокнистая соединительная ткань. Скопление лимфоцитов, лимфоциты полиморфные, множество патологических митозов. Заключение: Неходжкинская лимфома кожи.

Консультация онколога: Диагноз: Лимфома кожи. T3NxMx. C84.8. Характер болезни: злокачественный.

Рекомендован иммуногистохимический анализ для подтверждения диагноза. По семейным обстоятельствам больная отказалась от данного анализа.

Заключение. Подобная морфологическая картина соответствует диагнозу: «Фолликулотропный грибовидный микоз, опухолевая стадия», по МКБ-10 – С84.0.

Больной было проведено стационарное лечение:

Гепатопротекторный препарат, 5 дней.

Глюкокортикоидная системная терапия по схеме 10 дней.

Витаминотерапия, 10 дней.

Ранозаживляющие препараты. Декспантенол, 10 дней.

Пробиотик, 10 дней.

Антигистаминная терапия, 10 дней.

Дезинтоксикационная терапия, 5 дней.

Таким образом, фолликулотропный грибовидный микоз в опухолевой стадии представляет собой редкую и агрессивную форму кожной Т-клеточной лимфомы с характерным поражением волосяных фолликулов и глубоких отделов дермы. Заболевание часто протекает с атипичной клинической картиной, что затрудняет своевременную диагностику и может приводить к задержке в назначении адекватной терапии. Ранняя диагностика, тщательное клинико-морфологическое сопоставление, а также персонализированный подбор схем лечения являются ключевыми факторами в повышении качества жизни и продлении выживаемости пациентов с фолликулотропным грибовидным микозом на поздних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В.В., Петров В.А., Иванова Н.С. Кожные лимфомы: диагностика и лечение. – Москва. Медицинское издательство. 2020. С. 256.
2. Гребенников А.В., Жданов М.А. Микозы кожи и слизистых оболочек. – Санкт-Петербург. Спец Лит. 2018. С. 312.
3. Романовский Д.А., Смирнова Е.И. Кожные Т-клеточные лимфомы: современные представления и подходы к лечению. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2019. № 1(45). С. 12–20.

4. Петрова М.А., Новиков С.В. Фолликулотропный грибовидный микоз: клиника, диагностика, лечение. Вестник дерматологии и венерологии. 2021. № 3. С. 45–52.
5. Иванов И.П., Кузнецова О.В. Иммуногистохимия в диагностике кожных лимфом. Журнал патоморфологии. 2020. № 4(56). С. 78-86.
6. Орлов В.С., Маркова Т.В. Грибовидный микоз и его варианты: диагностика и терапия. Клиническая медицина. 2017. № 495(12). С. 1120–1128.
7. Михайлова А.Н., Сидорова Е.В. Кожные лимфомы: современные методы лечения и прогноз. Онкология и гематология. 2022. № 47(2). С. 34–42.
8. Козлова И.Г., Трофимова Л.Д. Руководство по дерматопатологии. Москва. Медицина. 2019. С. 400.
9. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению кожных лимфом. Москва. Национальное общество онкологов. 2021.
10. Баранов А.В., Федорова Н.И. Морфология и патогенез грибовидного микоза. Журнал клинической и экспериментальной дерматологии. 2018. № 417(4). С. 225–233.

УДК: 616.993.161/.162-039-06-07-08

МЕТАЛЕЙШМАНИОЗ КАК РЕДКИЙ ВАРИАНТ КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА: ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

А.Б. РАХМАТОВ, Х.И. НАСИМОВ, В.В. СОТНИКОВА

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

ХУЛОСА

ТЕРИ ЛЕЙШМАНИОЗИНИНГ КАМ УЧРАЙДИГАН ТУРИ СИФАТИДА МЕТАЛЕЙШМАНИОЗ: КЛИНИК КУЗАТУВ ТАЖРИБАСИ

А.Б. Рахматов, Х.И. Насимов, В.В. Сотникова

Металейшманиоз – тери лейшманиозининг кам учрайдиган атипик шакли бўлиб, ўзига хос бўлмаган клиник кўриниш ва диагностика қийинчиликлари билан тавсифланади. Мақолада тасдиқланган ташхисли клиник ҳолат келтирилган, қиёсий ташхис ўтказилган ва комбинацияланган терапиянинг самарадорлиги тавсифланган. Бу ҳолат тери паразитозларининг атипик кечишида комплекс ёндашувнинг муҳимлигини таъкидлайди.

Калит сўзлар: тери лейшманиози, металейшманиоз, ташхислаш, даволаш.

SUMMARY

METALISHMANIASIS AS A RARE VARIANT OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS: CLINICAL CASE EXPERIENCE

A.B. Rakhmatov, H.I. Nasimov, V.V. Sotnikova

Metaleishmaniasis is a rare atypical form of cutaneous leishmaniasis characterized by an uncharacteristic clinical presentation and diagnostic challenges. This article presents a clinical case with a confirmed diagnosis, provides differential diagnosis, and describes the effectiveness of combined therapy. The case emphasizes the importance of a comprehensive approach in atypical courses of cutaneous parasitic diseases.

Keywords: cutaneous leishmaniasis, metalishmaniasis, diagnosis, treatment.

РЕЗЮМЕ

МЕТАЛЕЙШМАНИОЗ КАК РЕДКИЙ ВАРИАНТ КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА: ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

А.Б. Рахматов, Х.И. Насимов, В.В. Сотникова

Металейшманиоз – редкая атипичная форма кожного лейшманиоза, характеризующаяся нехарактерной клинической картиной и диагностическими трудностями. В статье представлен клинический случай с подтверждённым диагнозом, проведена дифференциальная диагностика и описана эффективность комбинированной терапии. Случай подчёркивает важность комплексного подхода при атипичном течении кожных паразитозов.

Ключевые слова: кожный лейшманиоз, металейшманиоз, диагностика, лечение.

Кожный лейшманиоз – эндемическая болезнь, распространенная в тропических и субтропических странах. Заболевание регистрируется в 92 странах мира. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается около 12 млн. больных кожным лейшманиозом и ежегодно регистрируется более 1000 000 новых случаев[6]. В Восточном полушарии основными переносчиками лейшманиоза являются москиты рода Phlebotomus; в Северной и Южной Америке в роли переносчика выступают москиты Lutzomyia. Патогенными для человека являются более 20 видов лейшманий. В странах Европы, Азии и Африки возбудители заболевания – Leishmania donovani, L. infantum, L. tropica, L. major и L. aethiopica; в Северной и Южной Америке – L. mexicana, L. venezuelensis, L. amazonensis и L. (Viannia) braziliensis[1,3]. Распространение кожного лейшманиоза связано с местами обитания москитов. Резервуаром возбудителя кожного зоонозного лейшманиоза (ЗКЛ) являются большие и краснохвостые песчанки, тонкопалые суслики, антропонозного кожного лейшманиоза (АКЛ) – больной человек. Заражение происходит через укус самки москита из рода Phlebotomus, которая является переносчиком возбудителя[1].

Инкубационный период при ЗКЛ в среднем 23 недели. В месте укуса москита образуются одиночные или множественные бугорки, плотной консистенции, красного или синюшнокрасного цвета, без субъективных ощущений. Через 12 недели в центре их об разуются изъязвления. Через 26 месяцев язвы рубцуются. Заболевание может осложнится лимфангоитом. У людей, переболевших ЗКЛ, формируется пожизненный иммунитет. Характерной особенностью кожного лейшманиоза является преимущественная локализация лейшманием на открытых участках кожного покрова. Инкубационный период при АКЛ длится от нескольких месяцев до года и больше. Образовавшиеся бугорки изъязвляются через 6–12 месяцев с образованием поверхностных рубцов [1, 3].

Выделяют также атипичные формы КЛ – туберкулоидный и абортивный. Туберкулоидный КЛ развивается после регресса лейшманом за счет сохранившихся в очагах лейшманий. Туберкулоидная форма, описанная И.И. Гительзоном (1932) и названная вначале металейшманиозом, развивается через несколько месяцев, а иногда и лет вокруг рубца от бывших лейшманием, и характеризуется мелкими плотными бугорками желтовато-бурого цвета, клинически сходными с проявлениями плоской туберкулезной волчанки и дающими при диаскопии симптом «яблочного желе». Бугорки располагаются в виде колец, дуг, иногда на поверхности самого рубца, и не склонны к изъязвлению. Процесс имеет тенденцию к длительному течению (многие годы) и медленному периферическому росту. Абортивный КЛ не сопровождается образуется шелушение, в последующем бугорки рассасывается [2, 3]. Несмотря на прогресс медицинской науки вообще и успехи в борьбе с инфекционными паразитарными заболеваниями человека в частности, проблема лейшманиоза продолжает оставаться актуальной, так как в последние годы отмечается рост заболеваемости КЛ, в том числе и в Республике Узбекистан [8].

В основе диагностики металейшманиоза кожи лежит совокупность эпидемиологических, клинических, лабораторных и морфологических данных. Несмотря на типичность основных клинико-лабораторных проявлений, не специфичность этих симптомов может существенно затруднить диагностику заболевания. В целях диагностики металейшманиоза кожи может быть целесообразным использование сразу нескольких методов (гистологические, молекулярные и серологические исследования). «Золотым стандартом» диагностики металейшманиоза кожи остается гистологическое исследование биоптатов окрашенных по методам Романовского–Гимзы или Лейшмана. При металейшманиозе кожи в цитоплазме макрофагов выявляются клетки с бледно-голубой цитоплазмой и крупным красным ядром, рядом с которым находится кинетопласт в основании жгутика, окрашиваемый в темно-красный или фиолетовый цвет [1, 9]. Для подтверждения диагноза также могут быть использованы микробиологические методы с культивированием на питательных средах. Другими эффективными способами диагностики металейшманиоза кожи считаются молекулярно-биологические и серологические методы. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) фрагментов ДНК – высокочувствительный метод как при анализе образцов крови. В отличие от других форм лейшманиоза для диагностики металейшманиоза кожи целесообразно использование серологических методов – иммуноферментного анализа, реакции связывания комплемента, чувствительность и специфичность которых достигает 92 % [10]. Несмотря на меньшую прогностическую значимость и ненадежность у иммунокомпрометированных лиц, серологические методы относительно просты, в связи с чем они могут быть рекомендованы в качестве 1-й линии диагностики при высокой вероятности металейшманиоза кожи. Отмечаются гипергаммаглобулинемия и гипоальбуминемия. В гемограмме имеются признаки гипохромной анемии, пойкилоцитоз, анизоцитоз, анизохромия. Характерны нейтропения и относительный лимфоцитоз, анэозинофилия, увеличение СОЭ [1, 9].

Дифференциальный диагноз проводят с бугорковым сифилидом, туберкулезной волчанкой, хронической язвенной пиодермией, фурункулом (карбункул), мелкоузелковым саркоидозом, красной волчанкой, туберкулоидным типом лепры,

глубокими микозами, различными новообразованиями кожи [1, 5].

Препаратом выбора для лечения металейшманиоза, согласно рекомендациям IDSA и ASTMH, является липосомальный амфотерицин В. У иммунокомпетентных пациентов его назначают в дозе 3 мг/кг в/в на 1–5, 14 и 21-й дни (суммарно 21 мг/кг). У иммунокомпрометированных – 4 мг/кг в/в на 1–5, 10, 17, 24, 31 и 38-й дни (всего 40 мг/кг). Альтернативой могут служить препараты пятивалентной сурьмы – стибоглюконат натрия или меглумин антимонат по 20 мг/кг/сут в течение 28 дней (в/в или в/м). При лейшманиозе, вызванном L. donovani, возможен пероральный прием милтефозина по 50 мг 2 раза в сутки (масса 30–44 кг), или 3 раза в сутки (масса ≥45 кг) – курс 28 дней [4].

На фоне терапии обязателен еженедельный контроль ЭКГ, ОАК и биохимии из-за риска гепато- и кардиотоксичности [4].

Приводим наш пример

Приводим собственное наблюдение. Пациент А., 1987 г.р., житель Ташкентской области, город Янгиюль, обратился в консультативную поликлинику РСНПМЦДВиК МЗ РУз 8 июля 2025 года с жалобами на высыпания в правой надлопаточной области, на заднебоковой поверхности шеи, в проекции ушной раковины и в области обеих предплечий. Так же предъявляет жалобы на запоры, раздражительность, снижение аппетита. Субъективно: зуд, жжение, боль.

Anamnesis morbi. Пациент считает себя больным уже около шести месяцев и связывает начало заболевания с укусом мухи. Обратился в КВД по месту жительства, где проходил терапию («Левомеколь» и «Ихтиоловая мазь»), но без эффекта. В январе 2024 года прошел 10дневное лечение в Сурхандарьинской области: канамицин внутривенно дважды в день пять дней, мезотерапия «Глюкантим» 5,0 мл, местно обработка раствором Фукарцина и 3 % перекисью водорода. В последние дни из-за увеличения высыпаний обратился в Республиканский специализированный научно-практический центр дерматологии и венерологии, где был госпитализирована в отделение дерматомикологии с диагнозом «Кожный лейшманиоз B55.1».

Anamnesis vitae. Пациент вырос и воспитывался в благополучных условиях. Временно безработный. Перенесённые заболевания: ОРВИ, грипп. В семье трое детей. Наследственных и генетических заболеваний не выявлено. Аллергических реакций на лекарственные препараты не наблюдалось. Аллергии на пищевые продукты не отмечено. Не состоит на учете в качестве донора. Вредные привычки: отсутствуют.

Эпидемиологический анамнез. Со слов пациента, на учете по инфекционным заболеваниям не состоит, контакта с больными инфекционными заболеваниями не имел. В семье у других членов аналогичных высыпаний не наблюдалось. Из перенесенных инфекционных заболеваний – грипп, ОРВИ. За последние 6 месяцев пациент амбулаторно получал внутривенные и внутримышечные инъекционные процедуры, названия препаратов не помнит. Гемотрансфузий не получал. Посещал стоматолога. За границей не был.

Status praesens. Общее состояние пациента удовлетворительное, сознание ясное, ориентируется, четко отвечает на вопросы. Кожа влажная, эластичная, отеков нет. По Фитцпатрику – фототип III. Подкожножировая клетчатка слабо развита. Язык влажный, покрыт светлым налётом. Периферические лимфатические узлы не увеличены, подвижные, безболезненные, не спаяны с окружающими тканями. Телосложение нормостеническое. Опорно-двигательный аппарат без деформаций, безболезненный. Дыхание через нос свободное. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Частота пульса 78 ударов в минуту. Пальпация живота мягкая, безболезненная. При дыхании участвует. Печень и селезенка не пальпируются. Стул регулярный, запоров нет. Симптом раздражения отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, регулярное.

Status localis. Кожно-патологический процесс распространённый, воспалительного характера, локализован в правой надлопаточной области, на заднебоковой поверхности шеи, в проекции правой ушной раковины и в области обеих предплечий *(см. вклейку фото 18–20)*. Патологические морфологические элементы – узлы, эритема, язвы, пустулы, папулы и рубцы. На коже верхней части спины (правое надлопаточное пространство) определяется обширный очаг воспаления розовато-красного цвета с чёткими неровными границами, покрытый множественными плотными, куполообразными, сливными папуло-везикулярными элементами. Некоторые элементы с тенденцией к изъязвлению и геморрагическим коркам. Кожа в проекции правой ушной раковины резко инфильтрирована, утолщена, деформирована, поверхность неровная, с бородавчатым налётом, участками мацерации и геморрагий. Ушная раковина увеличена, болезненная, с признаками хронического воспаления. Волосяной покров в затылочной области без видимой патологии. Придатки кожи: в пределах очага – отсутствует оволосение.

Описание язв: Язвы располагаются ниже уровня кожи, на фоне эритематозной (покрасневшей) кожи. Края язв умеренно отечны и гиперемированы, имеют неровные очертания. Размер язв – от 1,0×1,0 см (округлая форма) до 1,0×1,5 см (овальная форма), расположены на правой локтевой области, на фоне гиперемированной кожи, края слегка утолщены и гиперемированы, форма округлая или овальная. Поверхность язв покрыта желтовато-красноватыми корками. При удалении корок обнажается зернистый красноватый эрозивный слой. При введении пинцета под край язвы образуется ложный карман глубиной до 1 см. При надавливании из язв выделяется небольшое количество серозно-гнойного отделяемого.

При пальпации регионарные лимфатические узлы слегка увеличены и болезненны. Лимфатические узлы предплечья дают положительный симптом «чёток» (Тасбех). При надавливании на область рубцов отмечается умеренная болезненность. Цвет и структура волос и ногтевых пластинок не изменены. Дермографизм – красный.

Данные лабораторного обследования:

УЗИ печени и желчного пузыря: Эхографические признаки диффузных изменений паренхимы печени по типу жирового гепатоза II степени. Также выявлены признаки хронического холецистита и повышенное газообразование в кишечнике.

Общий анализ крови: Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) – 26,9 пг (ниже нормы 30,0–35,0).

Биохимический анализ крови: Коэффициент Ритиса – 0,6 (ниже нормы).

Реакция микропреципитации (на сифилис): Отрицательная.

Общий иммуноглобулин Е (IgE): Повышен – 280 МЕ/мл (норма до 100 МЕ/мл), что может свидетельствовать об аллергической реакции или паразитарной инфекции.

Гамма-глобулин: Повышен – 133,7 Ед/л (норма 11,0–6,0), что может говорить о хроническом воспалительном процессе.

Посев с кожи: Обнаружен *Staphylococcus aureus* (уровень контаминации – 74 КОЕ). Антибиотикочувствительность: чувствителен к гентамицину, доксициклину, рифампицину, левофлоксацину, максифлоксацину и другим. Резистентность выявлена к офлоксацину.

*Экспресс-анализ на H. Pylori***:** Положительный результат.

Общий анализ мочи: Относительная плотность – 1,030 (выше нормы), Лейкоциты – 4–5 в поле зрения, Плоский эпителий – 1–2, Слизь – присутствует, Остальные показатели – в пределах нормы или отсутствуют.

Общий анализ кала: Присутствуют: мышечные волокна, кристаллы, йодофильная флора, грибы, жирные кислоты, мыла. Паразиты – не обнаружены.

Исследование на тельца Боровского: Обнаружены (анализ подтверждает наличие Leishmania).

С-реактивный белок (CRP), экспресс-тест Finacare: CRP – 168,3 мг/л (значительно выше нормы 0–10), Высокочувствительный CRP – >5,0 мг/л (норма <1,0), что указывает на выраженное воспаление.

Антитела к ss-DNA и ds-DNA: в пределах нормы, аутоиммунная патология не подтверждена.

Анализ на ВИЧ методом ИФА: Отрицательный.

Гистологическое исследование кожного очага: Заключение – морфологическая картина соответствует специфическому воспалительному процессу (характерно для кожного лейшманиоза).

Терапевт: Диагноз: латентное течение железодефицитной анемии (D50), жировой гепатоз печени (K76), хронический бескаменный холецистит (K81.1). Рекомендации: ЭКГ, экспресс-анализ на H. pylori, зондирование желчного пузыря. Медикаментозное лечение назначено: Джетепар, Бифлактоз, Ферсинол, Лангена.

ЭКГ: синусовая тахикардия (ЧСС – 93 уд/мин), полувертикальная ЭОС, метаболические изменения миокарда. Рекомендации: Небиворолд, Карнизар.

Проф. Сабиров У.Ю.: Диагноз: кожный лейшманиоз, зоонозная форма (металейшманиоз). Рекомендации: гистология, ss/ds-DNA, Боровский, С-реактивный белок.

Проф. Рахматов А.Б.: Диагноз: кожный лейшманиоз, металейшманиоз. Назначено: Сол. Метартрит 15 мг внутримышечно 1 раз в неделю (6 инъекций), плазмаферез, местное применение Глюкантима.

Заключение. Подобная морфологическая картина соответствует диагнозу: «Кожный лейшманиоз, зоонозная форма (металейшманиоз)», по МКБ-10 B55.1.

Таким образом, металейшманиоз представляет собой редкую атипичную форму кожного лейшманиоза, которая может имитировать различные дерматологические и инфекционные заболевания. Диагностика требует комплексного подхода, включая гистологическое исследование, иммунологические и паразитологические

методы. Учитывая высокую степень клинического полиморфизма, важно своевременно проводить дифференциальную диагностику для выбора адекватной терапии. Представленный случай подчёркивает необходимость настороженности врачей при хронических кожных поражениях неясной этиологии.

Больному было проведено стационарное лечение:

Антисептики: Ихтиоловая мазь 20 % – наносить 2 р/д, курс – 10 дней.

Гепатопротекторы: Sol. Djepari 10 мл + Sol. Natrii chloride 0,9 % 100 мл – внутривенно, курс № 10.

Антибактериальные препараты для наружного применения: Крем Mupiracept 1 % – наносить 2 р/д, 10 дней.

Иммуномодулятор: Sol. Immunomodulini 1,0 мл – внутримышечно, 1 р/д, курс № 10.

Местные антибиотики и стимуляторы регенерации: Левомеколь мазь 40 г – курс – 10 дней.

Антиоксиданты: Sol. Acidi ascorbinici 5 % – 2 мл –, внутривенно ежедневно, курс № 10.

Нитроимидазолы: Sol. Metronidazoli 500 мг/100 мл – внутривенно, 2 раза в день, курс – 10 дней.

Дезинтоксикационная терапия: Sol. Combisoli 200 мл – , внутривенно капельно, № 5.

Антигистаминная терапия: Tab. Lordesi 5 мг – по 1 табл. в день, 10 дней.

Пробиотик: Cap. Backtocholdi 400 мг – по 1 капсуле 3 р/д до еды, 10 дней.

Противопротозойный препарат с антибактериальной активностью для наружного применения: Крем Розамет 1 % (метронидазол) – наносить 2 раза в день, 10 дней.

Седативный препарат: Tab. Avtoriya 25 мг – по 1 таб. 2 р/д, 10 дней.

Фототерапия – 7 процедур, Инфракрасный лазер – 8 процедур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабенко Н.И., Мещеряков Ю.В. Кожный лейшманиоз: клиника, диагностика и лечение. – М.: Медицина. 2018. С. 256.
2. Гительзон И.И. Металейшманиоз – атипичная форма кожного лейшманиоза. Вестник дерматологии и венерологии. 1932. № 6. С. 15–23.
3. Петров В.С., Иванов А.М. Лейшманиозы человека: эпидемиология, патогенез, клиника. – С-Пб.: Наука. 2016. С. 312.
4. Рекомендации IDSA и ASTMH по лечению лейшманиоза. Clinical Infectious Diseases. 2016. № 63(12). С. 234–241.
5. Широкова Н.Н., Кузнецова М.В. Диагностика и лечение атипичных форм кожного лейшманиоза. Паразитология и инфекции. 2020. № 14(3). С. 45–53.
6. Всемирная организация здравоохранения. Лейшманиозы: эпидемиология и контроль. – Женева. 2022; 48.
7. Мельников С.В., Ковалев П.А. Клиническая дерматология: учебное пособие. 2019. С. 384.
8. Назаров А.Т., Ходжаев Б.И. Лейшманиозы в Узбекистане: современное состояние и перспективы. Медицинский журнал Узбекистана. 2021. № 4. С. 12–19.
9. Лопатина Л.В., Ермолаева О.В. Методы лабораторной диагностики кожных паразитозов. – М.: «Медпресс-информ». 2017. С. 192.
10. Сидорова Е.А., Петрова М.В. Серологические методы диагностики кожного лейшманиоза. Журнал медицинской микробиологии. 2018. № 9(2). С. 27–33.

УДК: 616.5-006:616.5-006.81

К ВОПРОСУ ОБ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ НАСТОРОЖЕННОСТИ ДЕРМАТОЛОГА (НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ)

Г.Б. ПЯГАЙ, Н.С. ИБРАГИМОВА

Ташкентский государственный медицинский университет ЧК «Gregory Derm»

ХУЛОСА

Мақолада ноқулай прогноз билан терининг онкологик патологиясининг бир нечта бепарво қилинган клиник ҳолатлари тасвирланган. Ушбу ҳолатларнинг таҳлили дерматологияда ўзига хос онкологик патологияга нисбатан шифокорларнинг касбий саводхонлигини ошириш ва мамлакат аҳолиси ўртасида санитария ишларини яхшилаш зарурлигини кўрсатади.

SUMMARY

The article describes several neglected clinical cases of oncological pathology of the skin, with an unfavorable prognosis. The analysis of these cases indicates the need to improve the professional literacy of doctors in relation to specific oncological pathology in dermatology and to improve the sanitary work among the population of the country.

РЕЗЮМЕ

В статье приводится описание нескольких запущенных клинических случаев онкологической патологии кожи, с неблагоприятным прогнозом. Анализ данных кейсов свидетельствует о необходимости повышения профессиональной грамотности врачей в отношении специфической онкологической патологии в дерматологии и улучшения санпросвет работы среди населения страны.

Актуальность. Онкологические поражения кожи занимают лидирующие позиции по заболеваемости во всем мире, причем отмечается их неуклонный рост [1]. Ранее считалось, что данная проблема актуальна в странах с преобладающим населением со светлым фототипам кожи, т.е. в странах Европы, южных штатах США, Австралии. В связи с этим, исторически, лидерство по научным исследованиям, посвященным данной отрасли принадлежало ученым указанных стран. Между тем, анализ специализированной литературы демонстрирует постепенное увеличение научных публикаций посвященных вопросам онкодерматологии со стороны азиатских исследователей (Китая, Республики Корея, Японии и др.), что свидетельствует о возрастающей проблеме онкологической кожной патологии и в азиатском регионе. В соответствии с мировым трендом, в Узбекистане также стало заметное увеличение научного интереса исследователей в данном направлении, результатом чего стала защита нескольких диссертаций посвященных проблеме базально-клеточного рака кожи [2,3], а также предраковым заболеваниям кожи [4]. Несмотря на возрастающий интерес и актуальность ранней диагностики онкологической патологии кожи, к сожалению, в области практического здравоохранения онкологическая настороженность врачей оставляет желать лучшего, о чем свидетельствуют нижеприведенные клинические случаи.

Приводим наш пример

Клинический случай № 1. На прием обратился пациент А. (66 лет, 2-й фототип кожи) с жалобами на поражение кожи в области спины, дискомфорт и болезненность в очаге поражения. Со слов, страдает более 3-х лет, когда в области спины появилось какое-то образование, которому он не придал должного значения, т.к. субъективно оно особо не беспокоило. Постепенно, образование стало увеличиваться, затем образовалась язвочка, которая стала увеличиваться в размерах. Обращался к нескольким врачам, в том числе дерматологам, которые назначали различные антибактериальные средства системного и местного характера. От проведенной терапии эффекта не отмечал. По советам знакомых обратился в частную клинику «Gregory Derm», где на момент осмотра на фоне явных признаков фототравмированной кожи определяется глубокая язва, правильной овальной формы размером 3,5×2,0 см с четкими границами, отвесно западающими краями и зоной атрофии по периферии. В язве отмечается крайне скудное серозное отделяемое. Чуть ниже основного очага поражения отмечается бляшка с гиперкератотической поверхностью, размером до 1,2 см в диаметре с эритематозным венчиком по периферии и множественными корочками и чешуйками на поверхности.

Субъективно: дискомфорт и незначительная болезненность *(см. вклейку фото 21)*. На основании специфической клинической картины и дерматоскопических признаков был выставлен диагноз «Базальноклеточный рак кожи, морфеоподобная форма», соп. «Актинический кератоз. Кератотическая форма».

Пациент был срочно перенаправлен в онкологический диспансер г. Ташкента, где ему подтвердили выставленный диагноз и провели обширное иссечение пораженной области.

Клинический случай № 2. Пациентка Т. (78 лет, 2-й фототип кожи) обратилась с жалобами на поражение кожи головы в левой околоушной области, болезненность в месте поражения. Со слов страдает около 2–3-х лет, когда появилось изменение кожи в указанной области, которое постепенно стало увеличиваться в размерах. Пациентка не обращалась к врачам, поскольку не испытывала сильных субъективных расстройств. Около года назад образование изъязвилось и начало увеличиваться в размерах, стало приносить дискомфорт и болезненность. Участковый врач по месту жительства рекомендовал обрабатывать рану антисептиками, антибактериаль-

ными мазями, применение которых не дало никакого эффекта. По советам знакомых пациентка обратилась в ЧК «Gregory Derm». При осмотре области поражения отмечается обширная язва, охватывающая околоушную область спереди, сверху с переходом на область сосцевидного отростка. В патологический процесс вовлечена и ушная раковина. Отмечается спаянность ее задней части с кожей заушной области с частичным разрушением хрящевидной части. Края язвы четкие, неровные, с гемморагическими корочками по периферии. Отмечается незначительное серозное отделяемое. При пальпации отмечается увеличение периферических лимфоузлов до размеров крупной фасоли *(см. вклейку фото 22)*. Пациентке был выставлен диагноз «Базальноклеточный рак кожи». Пациентка была срочно направлена в Областной Онкодиспансер Ташкентской области, однако ввиду пожилого возраста, пациентка отказалась от предложенного операционного лечения и лучевой терапии.

Клинический случай № 3. Пациентка К., (64 года, 3-й фототип кожи) обратилась на прием с жалобами на наличие новообразования на коже нижней конечности, дискомфорт и болезненность при ходьбе. Со слов страдает более 2х лет. Заболевание началось с появления темного пятна на коже. Субъективно не беспокоило. Обращалась к участковому врачу, который затруднившись выставить диагноз, посоветовал наблюдать за пятном далее. Пятно постепенно увеличивалось, стало выступать над уровнем кожи, появился дискомфорт и болезненность. Больная длительное время не обращалась к врачу до тех пор, пока при травматизации образования стало отмечаться трудно купируемая кровоточивость. На момент обследования КПП представлен узловым поражением плоскоцилиндрической формы размером до 4 см в диаметре. Цвет новообразования застойно-красный с темнокоричневыми зонами как в центре так и по периферии образования. При пальпации узел умеренно плотной консистенции. Периферические лимфоузлы: паховые до размеров крупной фасоли, подколенные не пальпируются *(см. вклейку фото 23)*. Выставлен диагноз: «Узловая меланома». Пациентка немедленно была направлена в онкодиспансер по месту жительства, где диагноз был подтвержден. Учитывая позднюю форму заболевания, для выбора оптимальной тактики лечения в данный момент проводятся мероприятия по выявлению метастатических поражений.

Описанные клинические случаи демонстрируют недостаточный уровень онкологической настороженности среди врачей первичного уровня здравоохранения, необходимость усиления санитарно-просветительной работы среди населения в этом направлении и актуальность регулярной профессиональной подготовки врачей дерматовенерологов с освещением последних достижений в диагностике и тактике ведения данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tillyashaykhov M.N., Djanklich S.M., Ibragimov Sh.N., Imamov O.A. Analysis of cancer incidence structure in the Republic of Uzbekistan. Oncology and radiology of Kazakhstan, № 3 (61) 2021. С. 4–8.
2. Солметова М.Н. Клинико-морфологические и дифференциально диагностические критерии ранней диагностики базальноклеточного рака кожи. Автореферат дисс. доктора философии (PhD) по мед наукам. – Т., 2023. С. 55.
3. Лапасов О.А. Клинико-морфологические и дифференциально-диагностические особенности базальноклеточного рака кожи в начальной стадии. Автореферат дисс. доктора философии (PhD) по мед наукам. – Т. 2023. С. 55.
4. Сыдиков А.А., Пягай Г.Б., Пягай О.Г. Актинический кератоз, современные данные о патогенезе заболевания и актуальность ранней диагностики. Вестник Авиценны. 2023. № 25(4). С. 541–52. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-541-552.

УДК: 616.517-053.2-06:616.5-003.871-053.1-07-091

ПСОРИАЗ У РЕБЁНКА С ВРОЖДЁННЫМ ИХТИОЗОМ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

К.А. АБДУЛЛАХОДЖАЕВ, Ш.Ш. ХОНХОЖАЕВ

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

ХУЛОСА

ТУҒМА ИХТИОЗЛИ БОЛАДА ПСОРИАЗ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИК КУЗАТУВ

К.А. Абдуллаходжаев, Ш.Ш. Хонходжаев

Ушбу мақолада 3 ёшли болада кузатилган туғма ихтиоз ва псориазнинг нодир биргаликда намоён бўлишининг клинико-морфологик таҳлили келтирилган. Ихтиозга хос доимий қуруқлик ва гиперкератоз фонида клиник жиҳатдан номутаносиб эритематоз-инфильтратив элементлар пайдо бўлди. Гистологик текширувда псориазга хос белгилар – акантоз, паракератоз ва Мунро абсцесслари аниқланди. Олинган натижалар клиник ва морфологик маълумотларни солиштириш орқали аниқ ташхис қўйиш имконини берди. Мақола туғма кератинизация бузилишларида морфологик тасдиқнинг аҳамиятини кўрсатади.

Калит сўзлар: ихтиоз, псориаз, болалар дерматологияси, морфология, ташҳхис.

SUMMARY

PSORIASIS IN A CHILD WITH CONGENITAL ICHTHYOSIS: A CLINICOPATHOLOGICAL CASE REPORT

K.A. Abdullakhodjaev, Sh.Sh. Khonkhodjaev

Background. The coexistence of congenital ichthyosis and psoriasis is extremely rare and presents significant diagnostic challenges, especially in early childhood. Chronic barrier dysfunction in ichthyosis may mask or modify inflammatory dermatoses, requiring histopathological confirmation.

Case presentation. A 3-year-old boy with lifelong signs of congenital ichthyosis developed new erythematous infiltrated papules and plaques on the trunk and extremities at age 2,5 years. Clinical evaluation was inconclusive due to chronic hyperkeratosis and continuous emollient use. Histopathology revealed classic features of psoriasis vulgaris–marked acanthosis, parakeratosis, thinning of the granular layer, Munro microabscesses, and spongiform pustules–confirming psoriasis superimposed on congenital ichthyosis.

Conclusion. This case emphasizes the importance of clinicopathological correlation in patients with congenital keratinization disorders and demonstrates the diagnostic value of histology when new inflammatory lesions occur on ichthyotic skin.

Keywords: ichthyosis, psoriasis, pediatric dermatology, pathology, diagnosis.

РЕЗЮМЕ

ПСОРИАЗ У РЕБЁНКА С ВРОЖДЁННЫМ ИХТИОЗОМ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

К.А. Абдуллаходжаев, Ш.Ш. Хонхожаев

В работе представлен клинико-морфологический анализ редкого сочетания врождённого ихтиоза и псориаза у ребёнка 3 лет. На фоне стойких проявлений ихтиоза в раннем возрасте возникли эритематозно-инфильтративные элементы, клинически нехарактерные для основного заболевания. Гистологическое исследование выявило признаки псориаза вульгарного, включая выраженный акантоз, паракератоз и абсцессы Мунро. Проведённая клинико-гистологическая корреляция позволила уточнить диагноз и определить характер сочетанного дерматоза. Материал подчёркивает важность морфологической верификации при наследственных нарушениях кератинизации.

Ключевые слова: ихтиоз, псориаз, дети, морфологическая диагностика, сочетанные дерматозы.

Введение. Сочетание врождённого ихтиоза и псориаза является казуистически редким состоянием, встречающимся преимущественно в педиатрической практике и представляющим значительные диагностические трудности. Оба заболевания относятся к группе хронических дерматозов, при которых нарушаются процессы кератинизации, но имеют принципиально различные механизмы патогенеза. При ихтиозе врождённом дефект кератиниза-

ции связан с мутациями генов, регулирующих синтез кератинов, филаггрина и липидных компонентов рогового слоя.

Псориаз же характеризуется гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки кератиноцитов, вызванной активацией Th17-IL-23-осей, а также выраженным цитокиновым воспалением (TNF-α, IL-17, IL-22).

Сообщения о сочетании этих двух состояний крайне редки. В литературе описаны единичные случаи (Tlish M.M. и соавт., 2015; Jain A.K. и др., 2021; Han J.Y. и др., 2025), где псориаз развивался у пациентов с уже установленным диагнозом ихтиоза. Такие наблюдения имеют важное значение, так как при ихтиозе клиническая манифестация псориаза может быть стёртой, а диагноз требует морфологического подтверждения.

Приводим наш пример

Пациент – мальчик 3 лет, наблюдался с рождения в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии (г. Ташкент). Родители здоровы, не состоят в родстве, семейная и наследственная отягощённость по кожным заболеваниям (включая ихтиоз и псориаз) отсутствует.

Анамнез заболевания. С первых недель жизни у ребёнка отмечались диффузная сухость кожи, шелушение, особенно выраженное на лице, волосистой части головы и туловище. Периодически появлялось чувство стянутости кожи. С рождения получал уход с использованием эмолентов, которые частично смягчали кожу, но не устраняли шелушение полностью.

В возрасте 2,5 лет на фоне постоянных проявлений ихтиоза родители заметили появление новых элементов, отличающихся по виду – розовато-эритематозные пятна и бляшки с шелушением на туловище, руках и ногах. Отмечался лёгкий зуд. Применение эмолентов не приводило к исчезновению этих высыпаний.

Status localis. Кожные покровы диффузно сухие, тусклые, на ощупь шероховатые. По всей поверхности тела – множественные очаги мелкопластинчатого шелушения, более выраженные на разгибательных поверхностях конечностей и туловище.

На коже туловища, преимущественно в области живота, грудной клетки и спины, выявляются множественные эритематозно-инфильтрированные пятна и бляшки округлой и неправильной формы, диаметром от 0,5–2 см. Поверхность элементов покрыта тонким, слегка серебристым шелушением; границы чёткие, контуры слегка возвышаются над уровнем окружающей кожи. При поскабливании (в ограниченных участках) отмечается слабоположительный феномен стеаринового пятна. Бляшки склонны к периферическому росту и умеренному слиянию.

На руках и ногах – аналогичные элементы, менее выраженные. На лице, в области лба и щёк, – сухость и шелушение, без признаков воспаления. Волосистая часть головы с участками ксероза и мелкопластинчатого десквамации, без коркообразования.

Слизистые оболочки и ногтевые пластинки интактны. Волосы сухие, ломкие.

Лимфатические узлы не увеличены.

Общее состояние ребёнка удовлетворительное, температура тела нормальная *(см. вклейку фото 24).*

Гистологическое исследование

Биоптат взят с активного очага на животе. При микроскопическом исследовании окрашенных гематоксилин-эозином срезов отмечено:

выраженный акантоз с удлинением эпидермальных выростов по типу «пробиркообразных»;

истончение гранулярного слоя, чередующееся с участками паракератоза;

выраженный паракератоз с поверхностными слоями компактных чешуек;

наличие абсцессов Мунро;

расширенные капилляры в сосочковом слое дермы;

умеренный периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат с нейтрофилами;

в базальном слое признаков атрофии или деструкции не обнаружено.

Подлежащая дерма уплотнена, с признаками хронического воспаления и гиперкератоза, что отражает фон врождённого ихтиоза.

Морфологическое заключение: картина псориаза на фоне врождённого ихтиоза *(см. вклейку фото 25).*

Обсуждение. Псориаз у детей раннего возраста – явление само по себе редкое, а его сочетание с наследственными ихтиозами представляет особый интерес. В подобных случаях клиническая диагностика затруднена, так как фоновая гиперкератозная кожа маскирует типичную псориатическую морфологию.

Согласно данным литературы, общими звеньями патогенеза обоих состояний являются нарушения кератинизации, барьерной функции кожи и повышенная экспрессия воспалительных цитокинов. При ихтиозе хроническое раздражение и микротравматизация кожи могут индуцировать активацию Th17-IL-23-оси, что способно спровоцировать развитие псориаза у генетически предрасположенных лиц.

В нашем наблюдении развитие псориаза в возрасте 2,5 лет у ребёнка с врождённым ихтиозом может указывать на роль хронического воспаления и барьерной дисфункции как триггерных факторов. Морфологическое исследование имело решающее значение для постановки диагноза, поскольку клинические проявления были атипичными: из-за постоянного применения эмолентов шелушение было минимальным, что снижало выраженность типичных псориатических признаков.

Дифференциальная диагностика.
Проводилась с:

- ихтиозоподобными дерматитами (в частности, ксеродермией, себорейным дерматитом у детей);
- атопическим дерматитом (отсутствовали выраженный зуд и очаги лихенификации);
- парапсориазом и псориазоформными реакциями на фоне медикаментозного или инфекционного воздействия.

Заключение. Представленный случай сочетания врождённого ихтиоза и псориаза у ребёнка раннего возраста демонстрирует значение комплексного подхода в диагностике редких дерматозов.

Гистологическая верификация остаётся решающим критерием для уточнения диагноза при атипичном клиническом течении. Регулярное наблюдение и фотодокументирование позволяют отслеживать динамику изменений и оценивать эффективность терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jain A.K., Rathore P.K., et al. A Double Whammy! Rare Occurrence of Psoriasis Vulgaris in a Case of X-Linked Recessive Ichthyosis. Indian J Paediatr Dermatol. 2021. Vol. 22(2). P. 16–18.
2. Milstein H.G., Harrell E.R. Lamellar Ichthyosis and Psoriasis. Arch Dermatol. 1975;111(3):297–299.
3. Han J.Y., Kim H.O., Park Y.M. Concurrent Superficial Epidermolytic Ichthyosis and Generalized Pustular Psoriasis: A Case Report. Dermatol Rep. 2025. Vol. 17(1). P. 12–15.
4. Griffiths CEM, Armstrong A.W., et al. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2021. Vol. 397. P. 1301–1315.
5. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009. Vol. 361. P. 496–509.
6. Van der Fits L., Mourits S., et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. J Immunol. 2009. Vol. 182. P. 5836–5845.
7. Kim J., Krueger J.G., et al. Psoriasis: immunopathogenesis and cytokine networks. J Invest Dermatol. 2014. Vol. 134(4). P. 915–923.
8. Tsoi L.C., Stuart P.E., et al. Molecular heterogeneity of psoriasis revealed by genetic analysis. J Invest Dermatol. 2015. Vol. 135. P. 2638–2646.
9. Vahlquist A., Sybert V.P. The ichthyoses: clinical, biochemical, and genetic aspects. J Am Acad Dermatol. 1999. Vol. 41(3). P. 193–211.
10. Elias P.M., Williams M.L. Abnormal barrier function in ichthyosis: pathogenesis and therapeutic approaches. Clin Dermatol. 2012. Vol. 30(3). P. 321–326.
11. Patterson J.W. Weedon's Skin Pathology. 5th ed. Elsevier. 2021.
12. McKee P.H., Calonje E., Granter S.R. Pathology of the Skin with Clinical Correlations. 4th ed. Elsevier. 2018.
13. Elder D.E., Elenitsas R., Rosenbach M., et al. Lever's Histopathology of the Skin. 12th ed. Wolters Kluwer. 2022.
14. Paller A.S., Mancini A.J. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. 6th ed. Elsevier. 2020.

УДК: 616.511.5-07-085

УЗЛОВАТАЯ ЭРИТЕМА: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

А.Б. РАХМАТОВ, Х.И. НАСИМОВ, Ш.К. ЮЛДАШЕВА, В.В. СОТНИКОВА

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

ХУЛОСА

ТУГУНЛИ ЭРИТЕМА: КЛИНИК ТАЖРИБА ВА ЗАМОНАВИЙ ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИ

А.Б. Рахматов, Х.И. Насимов, Ш.К. Юлдашева, В.В. Сотникова

Мақолада тугунли эритеманинг клиник ҳолатлари, типик тери белгилари ва ёндош аломатлари тавсифи келтирилган. Ташхисни тасдиқловчи комплекс лаборатор ва гистологик текширувлар ўтказилди. Терапия ёндашувлари, шу жумладан кортикостероидлар ва антибиотиклардан фойдаланиш кўриб чиқилган. Ижобий натижаларга эришиш учун комплекс ва фанлараро даволаш муҳимлиги қайд этилди.

Калит сўзлар: тугунли эритема, клиник хусусиятлари, ташхислаш, даволаш.

SUMMARY

CLINICAL CASES OF NODULAR ERYTHEMA: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

A.B. Rakhmatov, H.I. Nasimov, Sh.K. Yuldasheva, V.V. Sotnikova

The article presents clinical cases of nodular erythema, describing typical skin manifestations and associated symptoms. A comprehensive set of laboratory and histological examinations confirmed the diagnosis. Therapeutic approaches, including corticosteroids and antibiotics, are discussed. The importance of comprehensive and multidisciplinary treatment for achieving positive outcomes is emphasized.

Keywords: nodular erythema: clinical features, diagnosis, treatment.

РЕЗЮМЕ

УЗЛОВАТАЯ ЭРИТЕМА: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

А.Б. Рахматов, Х.И. Насимов, Ш.К. Юлдашева, В.В. Сотникова

В статье представлены клинические случаи узловатой эритемы с описанием типичных кожных проявлений и сопутствующих симптомов. Проведён комплекс лабораторных и гистологических исследований, подтверждающих диагноз. Рассмотрены подходы к терапии, включая использование кортикостероидов и антибиотиков. Отмечена важность комплексного и междисциплинарного лечения для достижения положительных результатов.

Ключевые слова: узловатая эритема, клининика, диагностика, лечение.

Узловатая эритема (erythema nodosum) – септальный панникулит, протекающий преимущественно без васкулита, обусловленный неспецифическим иммуновоспалительным процессом, который развивается под влиянием разнообразных факторов (инфекций, медикаментов, ревматологических и др. заболеваний) [1, 2].

УЭ встречается в любом возрасте у 5–45 % населения, но наиболее часто в фертильном периоде, что, по мнению ряда авторов, может быть связано с высокой частотой саркоидоза в этом возрасте [1, 4, 5]. Большинство случаев УЭ регистрируется в первой половине года, что, вероятно, связано с большей частотой А-стрептококковой, вирусной и других инфекций в этот период [1, 4, 5, 9]. УЭ может возникнуть в любом возрасте, но в большинстве случаев наблюдается у лиц 20–40 лет. Заболевание встречается у женщин в 3–6 раз чаще, чем у мужчин [1].

Провоцирующие факторы:

- Инфекции (стрептококковая, туберкулёз, йерсиниоз, вирусные инфекции)
- Лекарственные препараты (оральные контрацептивы, сульфаниламиды, антибиотики)
- Системные заболевания (саркоидоз, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Бехчета)
- Беременность
- Опухоли (редко)

Наиболее частой причиной развития УЭ у детей являются стрептококковые инфекции верхних дыхательных путей, с которыми ассоциировано начало заболевания у 28–44 % больных [4, 6]. У взрослых развитие УЭ чаще связано с другими инфекционными заболеваниями, приемом лекарственных препаратов, хроническими болезнями – саркоидозом, ревматической патологией,

хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и т.д. Примерно в 1/5 случаев триггерные факторы УЭ выявить не удается. Предрасполагающими факторами могут служить: сезонность, переохлаждение организма, застойные явления в нижних конечностях и др. [2, 5].

Разнообразие антигенных стимулов, способных вызвать УЭ, подтверждает её реактивную природу и частое вовлечение различных органов и систем. В патогенезе УЭ предполагается участие реакций гиперчувствительности III типа (иммунокомплексные) и IV типа (замедленного). Иммунные комплексы откладываются вокруг венул соединительнотканных септ подкожной жировой клетчатки [2]. При УЭ активированные нейтрофилы периферической крови продуцируют реактивные формы кислорода в 4 раза интенсивнее, чем у здоровых лиц, причём уровень продукции коррелирует с тяжестью клинических проявлений. Это свидетельствует об участии окислительного стресса в патогенезе заболевания [2]. Иммунный ответ при вторичной УЭ обусловлен основным заболеванием. Например, при саркоидозе наблюдается Th1-опосредованная активация CD4+ Т-лимфоцитов, макрофагов и повышенная продукция ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12 и ФНО-α – ключевого цитокина в формировании гранулем [2, 6, 7, 10].

У пациентов с УЭ, ассоциированной с саркоидозом, выявлен G→A полиморфизм в позиции –308 промотора гена ФНО. При идиопатической форме УЭ частота данного аллеля не отличается от контрольной группы [6]. Иммуногенетические исследования при воспалительных заболеваниях кишечника выявили выраженную связь между развитием УЭ и уровнем ФНО-α, при слабой корреляции с HLA-B15 [11]. В то же время другие данные указывают на высокие уровни ИЛ-6 при умеренном повышении ФНО-α вне зависимости от инфекционного фактора [7, 8]. Частое выявление HLA-B8 у женщин с УЭ может свидетельствовать о наследственной предрасположенности [6].

Среди инфекционных триггеров особое внимание уделяется *Chlamydophila pneumoniae*, обладающей тропизмом к сосудистому эндотелию. Она может персистировать и размножаться в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, а также в макрофагах [4, 6]. Аналогичное патогенетическое значение обсуждается для *Helicobacter pylori* и герпесвирусов: вируса простого герпеса (HSV-1), вируса Эпштейна-Барра (EBV), цитомегаловируса (CMV) [4, 9], способных вызывать клональную экспансию сосудистых клеток и длительную персистенцию в тканях, что может приводить к полиорганной патологии [2, 6].

Причины локализации УЭ преимущественно на голенях остаются неясными. Предполагается, что это связано с особенностями кровообращения в данной области: сниженным артериальным притоком и затруднённым венозным оттоком из-за гравитационного эффекта и недостаточности мышечной помпы.

Формы узловатой эритемы: **первичная** – без выявленного основного заболевания; в**торичная** – при наличии сопутствующего заболевания.

По течению выделяют: **острую** – внезапное появление ярко-красных болезненных узлов на голенях с отёком, сопровождается лихорадкой и артралгиями. Узлы исчезают за 3–4 недели, рецидивы редки; **подострую (мигрирующую)** – похожа на острую, но воспаление менее выражено, узлы могут мигрировать и длиться несколько месяцев; **хроническую** – рецидивирующее течение у женщин среднего и пожилого возраста, узлы с умеренной болезненностью появляются и исчезают месяцами, обострения весной и осенью [1, 2].

Начало заболевания: часто предшествует продромальный период (1–3 недели) с лихорадкой, артралгиями, утомляемостью. Высыпания появляются внезапно, сопровождаются температурой до 38–39 °C, головной болью, тошнотой, рвотой, кашлем, болями в животе и диареей. Локализация чаще всего на передне – боковых поверхностях голеней, лодыжках и коленях, реже – на бедрах, руках, шее, лице. Узлы мягкие, тёплые, от 1–5 см, сначала ярко-красные, затем становятся багровыми, затем желтовато-зелёными (симптом «синяка», или «цветение»). Границы узлов размыты, из-за отёка окружающих тканей. Узлы болезненны, боль может быть как при надавливании, так и спонтанной. Изъязвления и рубцы не образуются. Каждый узел существует ~2 недели. Новые высыпания могут появляться в течение 3–6 недель или дольше. Возможны рецидивы, часто одновременно присутствуют узлы на разных стадиях развития [1, 3, 4].

Диагностика: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование (печеночные фракции, амилаза, липаза, трипсин, ферритин, α 1-антитрипсин, кретинфосфокиназа), иммунологическое обследование (СРБ, РФ, ds-ДНК, АНФ, ANCA), серологическое исследование (антистреплолиз, антитела к иерсиниям, семейство Herpesviridae и т.д.), внутрикожный туберкулиновый тест, компьютерная томография органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов, биопсия узла [2, 4, 6].

В спектр дифференциальной диагностики УЭ необходимо включать следующие заболевания: кольцевидной эритемой, клещевой мигрирующей эритемой, эритемой Базена, гранулематозным саркоидозом, ревматологическими заболевания (поверхностный мигрирующий тромбофлебит и люпус-панникулит), липодерматосклерозом, рожей, узелковым полиартериитом, спонтанным панникулитом, синдромом Свита [1, 2, 5].

В настоящее время тактика ведения больных УЭ включает: постельный режим из-за резко выраженного ортостатизма; нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, ин-

дометацин, напроксен и т. д.) для уменьшения воспалительных и болевых явлений; антиинфекционные препараты (антибиотики) как средства этиотропной терапии; ангиопротективные препараты (пентоксифиллин и др.), улучшающие кровоток в системе микроциркуляции; средства, тормозящие свертывание крови (гепарин и т. д.) и в определенной степени подавляющие реакцию гиперчувствительности замедленного типа; препараты, содержащие йод и йодозаменители (йодид калия), стимулирующие высвобождение гепарина тучными клетками; аминохинолиновые препараты (плаквенил), оказывающие угнетающее влияние на синтез нуклеиновых кислот, активность некоторых ферментов и иммунные процессы; глюкокортикоиды назначают при высокой воспалительной активности или недостаточной эффективности вышеуказанного лечения; наружная терапия – противовоспалительные, рассасывающие инфильтрат и восстанавливающие микроциркуляцию средства: компрессы с 5 % линиментом дибунола; 5–10 % раствором ихтиола; аппликации с 33 % раствором димексида; физиотерапевтические процедуры: фонофорез с 5 % линиментом дибунола, аппликации озокерита, фонофорез с лидазой, гепарином, гидрокортизоном, индуктотермия, ультразвуковая терапия, магнитотерапия, УВЧ-терапия и воздействие лучами лазера непосредственно на очаги поражения [1, 2, 5].

Приводим наш пример

Наблюдение № 1. Пациентка Н., 1980 г.р., обратилась в консультативную поликлинику РСНПМЦДиК 09.07.2025г. При поступлении предъявляла жалобы на узелковые высыпания на обеих голенях. Периодические головные боли, нервозность. Субъективно: боль.

Anamnesis morbi. Пациентка считает себя больной уже 1 неделю, не связывает заболевание с каким-либо фактором. Первые высыпания появились на коже голеней. В течение этого времени обращалась к хирургу. Получала инъекции Супрастина, наносила мази Левомеколь и Бетадин. В последние дни из-за увеличения высыпаний обратился в Республиканский специализированный научно-практический центр дерматологии и венерологии, где был госпитализирована в отделение дерматомикологии с диагнозом «Узловатая эритема».

Anamnesis vitae. Пациентка выросла в благоприятных условиях. В настоящее время – частный предприниматель. Перенесённые заболевания: ОРВИ. Семейное положение: замужем. Члены семьи здоровы. Наследственных и генетических заболеваний нет. Аллергических реакций на лекарства и продукты питания не отмечает. Вредных привычек нет.

Эпидемиологический анамнез. За последние 6 месяцев не выезжала за границу. За последние 6 месяцев получала внутримышечные инъекции в домашних условиях. На прием к стоматологу не обращалась. Операций не было. Профилактические прививки получены своевременно.

Status praesens. Общее состояние пациентки удовлетворительное, сознание ясное, ориентируется, четко отвечает на вопросы. Кожа влажная, эластичная, отеков нет. По Фитцпатрику – фототип III. Подкожножировая клетчатка слабо развита. Язык влажный, покрыт светлым налётом. Периферические лимфатические узлы не увеличены, подвижные, безболезненные, не спаяны с окружающими тканями. Телосложение нормостеническое. Опорно-двигательный аппарат без деформаций, безболезненный. Дыхание через нос свободное. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Частота пульса 78 ударов в минуту. Пальпация живота мягкая, безболезненная. При дыхании участвует. Печень и селезенка не пальпируются. Стул регулярный, запоров нет. Симптом раздражения отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, регулярное.

Status localis. Патологический процесс на коже распространённый, симметричный, воспалительного характера, локализован на коже обеих голеней. Патологические морфологические элементы – узлы на фоне эритематозной, отёчной кожи. Размеры узлов 0,5–4 см, с чёткими границами, приподнятые над уровнем кожи, овальной или округлой формы, поверхность гладкая. В патологических очагах сохранена чувствительность кожи. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дерматографизм – красный. Субъективно: болезненный ощущения. *(см. вклейку фото 26).*

Данные лабораторного и инструментального обследования:

Общий анализ кала (12.07.2025): наличие мышечных волокон, жировых кислот, крахмала, йодофильной флоры (++), кристаллов (++), слизь, 1–2 эпителиальных клетки, 3–4 лейкоцита.

Общий анализ мочи (11.07.2025): объём 40 мл, цвет – желтый, прозрачность – прозрачная, относительная плотность 1025, реакция 5,5, лейкоциты 17–18, эритроциты 2–3 незменённые, 5–6 изменённые, слизь ++++, бактерии +.

Общий анализ крови (11.07.2025): гемоглобин 115 г/л (снижен), эритроциты $3{,}9\times10^{12}$/л, лейкоциты $11{,}4\times\times10^{9}$/л (повышены), нейтрофилы 87,7 % (повышены), лимфоциты 9,9 % (понижены).

Реакция микропреципитации (РМП): отрицательная.

Определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка: 84,87 IU/ml (значительно повышено).

Определение общего IgE: 332,6 IU/ml (повышено).

Эритроцитарная скорость оседания (Эритроцит СОЭ): 19 мм/час (повышена).

Кох и Ганзен палочки в коже: не обнаружены.

Антибиотикочувствительность Staphylococcus pyogenes (кожа шеи и ноги): чувствительность к гентамицину, эритромицину, доксициклину, ципрофлоксацину, амикацину, азитромицину, офлоксацину, левомицетину, цефазолину, цефтриаксону, рифампицину и др.

Тест на ВИЧ (АГАТ ИФА): отрицательный.

Гистологическое исследование кожи: подтверждает узловатую эритему, описаны признаки гиперкератоза, акантоза, отёка дермы, лимфогистиоцитарной инфильтрации с нейтрофилами, фиброзные изменения коллагеновых волокон.

Ревматологические тесты: антистрептолизин-О 1015 МЕд/мл (значительно повышен), С-оксил реактив 132,3 мг/л (повышен).

Биохимический анализ крови: глюкоза 6,6 ммоль/л (повышена), остальные показатели в пределах нормы.

Консультация гинеколога (16.07.2025): Диагноз – бартолинит.

Заключение. Подобная морфологическая картина соответствует диагнозу: «Узловатая эритема», по МКБ-10 L.52.

Больному было проведено стационарное лечение:

Антибиотикотерапия системно, 5 дней.

Глюкокортикостероидная наружная терапия, 7 дней.

Препарат калия, 7 дней.

Гепатопротекторный препарат, 7 дней.

Глюкокортикоидная системная терапия по схеме 6 дней.

Топическая антибактериальная терапия, 7 дней.

Седативная терапия, 10 дней.

Антигистаминный препарат, 10 дней.

Пробиотик, 10 дней.

Диуретический препарат, короткий курс.

Физиотерапевтическое лечение: ИК-лазер № 10, фототерапия № 10.

Наблюдение № 2. Пациентка М., 1975 г.р., обратилась в консультативную поликлинику РСНПМЦДиК 11.07.2025г. При поступлении предъявляла жалобы на высыпания на коже ног. Субъективно: боль, жжение. Больная так же предъявляет жалобы на: головные боли, головокружения, запоры, повышение А/Д и раздражительность.

Anamnesis morbi. Пациентка считает себя больной уже 2 недели, связывает с недавней перенесенной вирусной инфекцией. В декабре 2024 года получила стационарное лечение в ТМА с диагнозом: «Левосторонний посттромбофлебитический синдром. Сопутствующие диагнозы: Варикозная болезнь нижних конечностей с двух сторон. Хроническая венозная недостаточность II степени. Ожирение III степени. Жировой гепатоз II степени. Хронический пиелонефрит» в виде: Резорбилакт, Фленокс, Трентал, L-лизин, Витамины группы В12, Дротаверин. После в феврале 2025 года получила стационарное лечение в Национальном медицинском центре с диагнозом: «Варикозное расширение кожных поверхностных вен левой голени. Хроническая венозная недостаточность III степени» в виде: анальгин, клексан, тивортин, реосорбилакт. В связи с прогрессированием высыпаний больная обратилась в консультативную поликлинику РСНПМЦДВиК, откуда была госпитализирована в отделение дерматомикологии для стационарного лечения с диагнозом «Узловатая эритема».

Anamnesis vitae. В семье 5-ро детей, она самая старшая, сама замужем и имеет 2-х детей. Больная росла и развивалась соответственно возрасту. Жилищно-бытовые условия удовлетворительные. Перенесенные заболевания ОРВИ, ОРЗ, ветряная оспа. Такие заболевания как туберкулез, венерические заболевания, онкологическую патологию, ВИЧ и сахарный диабет отрицает. Аллергические реакции на лекарственные препараты и пищевые продукты отрицает. Наследственность не отягощена. Вредных привычек нет.

Эпидемиологический анамнез. за последние 6 месяцев больная в/м, в/м инъекции получала, хирургические и стоматологические вмешательства отрицает. Гемотрансфузии виде переливаний крови, ее компонентов, кровезаменителей в анамнезе исключает. Зарубеж не выезжала.

Status praesens. Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, на вопросы отвечает чётко, подробно, правильно. Дыхательная система: дыхание свободное, глубокое, ровное,

ритмичное. При аускультации над всеми легочными полями выслушивается бронховезикулярное дыхание. Хрипов и каких-либо иных дыхательных шумов не выявлено. Система органов кровообращения: АД = 120/80 мм рт. ст., ЧСС = 75 удара в минуту. Пульс четко прощупывается на a. radialis, ритмичный, хорошего наполнения и напряжения. Перкуторные границы сердца соответствуют возрастной норме. Тоны сердца ритмичные, ясные, а также патологических сердечных шумов не выявлено. Пищеварительная система: язык чистый. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Мочеполовая система: мочеиспускание безболезненное, обычное по частоте. Стул с запорами.

Status localis. Кожный патологический процесс локализован в средней трети передневнутренней поверхности левой голени. Участок кожи гиперемирован, эритема розово-красного цвета, с нечеткими, но относительно ровными границами, умеренно приподнята над уровнем здоровой кожи. Отмечается умеренный отёк окружающих тканей. На фоне эритемы визуализируется плотный геморрагический струп (или остаточный фрагмент корки) на месте микротравмы. Кожа в очаге горячее на ощупь, болезненна при пальпации. Увеличение регионарных лимфатических узлов не отмечается. Ногтевые пластинки кистей и стоп без изменений *(см. вклейку фото 27).*

Данные лабораторного и инструментального обследования:

УЗИ печени, желчного пузыря, почек – Эхопризнаки диффузных изменений паренхимы печени по типу жирового гепатоза 2 ст, признаки гепатомегалии, признаки хронического калькулезного холецистита, газы в кишечнике. Эхопризнаки конгломератных солей в ЧЛС обеих почек. признаки кисты правой почки.

УЗИ щитовидной железы: Эхопризнаки диффузных изменении паренхимы Щ/Ж,признаки кисты левой доли Щ/Ж, признаки диффузной гиперплазии Щ/Ж.

Определение концентрации высокочувствительного С-реативного белка методом ИХЛА – 10.85 IU/ml (повышен).

Общий анализ крови: Эритроциты – $5,2\times10^{12}$/l – (повышены) Тромбоциты – 417×10^{9}/л – (повышены) Лейкоциты – $11,2\times10^{9}$/л – (повышены).

Витамин Д – 15.615 ng/ml – (недостаточность).

Экспресс анализ для определения H.pylori – обнаружено.

Общий анализ кала: Мушак толалари: Яққол кўринишли – + Ёғ кислоталари – + Ҳазм бўлган ўсимлик толаси – + Крахмал – + Йодофил флора – + Кристаллар – ++.

Общий анализ мочи: лейкоцитлар – 4–5 Шиллик – + Тузлар – оксалат +.

Коагулограмма: Протромбин вақти – 9,6 sekund – [8–17] Протромбин индекси – 150,0 % – [75–140] Халқаро нормал муносабатлар (ХНМ) – 0,5 – [0,8–1,25] Қисман фаоллаштирилган тромбопластин вақти (ҚФТВ) – 27,2 sekund – [27–36] Тромбин (ТВ) – 20,9 секунд – [8–30] Фибриноген – 3,8 g/l – [2–4].

Гистологическое исследование – подобная морфологическая картина соответствует диагнозу узловатая эритема.

Эндокринолог – Диагноз – Морбидное ожирения Е66 Гиповитаминоз Д Е55 Диффузно-узловой зоб. Гипотиреоз.

Терапевт – Диагноз – Остеохондроз с корневым болевым синдромом поясничного отдела позвоночника М 42 Анемия латентное течение Д 50 Жировой гепатоз печени К76 Хронический калькулёзный холецистит К 80.1 СТД N 20 Киста правой почки Рекомендации – 1. Клексан 0,6 т/о 1 мах № 5. 2. Диклоберл 75 мг – 3.0 в/м вечером 1 раз № 5 3. Долгит крем 2 р/д № 5. 4. Верошпирон 50 мг 1 кап. 1 р/д 9:00 № 10 6. Ферсинол 1 кап 1 раз утром после еды 2 месяца. 7. Джетепар 10,0+ 09 % – 100,0 физ. раствор в/в капельно № 10

Консультация сосудистого хирурга – Диагноз: Варикозная болезнь обеих нижних конечностей. СПО ЭВЛО БПВ слева от 2024 г. Рекомендовано: 1. Продолжить лечение основного заболевания. 2. Нормовен 500мг по 1 таб. 2 раза в день после еды, 2 месяца 3. Эластическая компрессия чулками 2го класса компрессии во время нагрузок (дневное ношение) 4. Ходьба, упражнения для улучшения венозного тонуса.

Заключение. Подобная морфологическая картина соответствует диагнозу: «Узловатая эритема», по МКБ-10 L.52.

Больному было проведено стационарное лечение:

Антибиотикотерапия системно, 5 дней.

Глюкокортикостероидная наружная терапия, 7 дней.

Препарат калия, 7 дней.

Гепатопротекторный препарат, 7 дней.

Глюкокортикоидная системная терапия по схеме 6 дней.

Седативная терапия, 10 дней.

Пробиотик, 10 дней.

Антигистаминный препарат, 10 дней.
Топическая антибактериальная терапия, 7 дней.
Диуретический препарат, короткий курс.
Физиотерапевтическое лечение: ИК-лазер № 10, фототерапия № 10.

В заключение, узловатая эритема – это сложное воспалительное заболевание, требующее внимательной диагностики и комплексного подхода к лечению. Раннее выявление и своевременное лечение позволяют эффективно контролировать воспалительный процесс и снижать риск осложнений. Междисциплинарное взаимодействие специалистов играет ключевую роль в достижении положительных клинических результатов и улучшении качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткина Т.Н., Егорова Е.С. Узловатая эритема: клинико-лабораторные особенности и дифференциальная диагностика. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020. № 4. С. 47–52.
2. Мищенко А.Л., Ковалев С.А. Панникулиты: современные представления о патогенезе и классификации. Практическая медицина. 2021. № 117 (6). С. 10–15.
3. Pettersson T., Konttinen Y. T. Erythema nodosum: a review of clinical features, pathogenesis, and treatment Scandinavian Journal of Rheumatology. 2021. № 50 (2). С. 81–88.
4. Requena L., Sánchez Yus E. Erythema nodosum: a histopathologic study of 43 cases with review of the literature American Journal of Dermatopathology.2020. № 42 (3). С. 212–219.
5. Жуков А.Ю., Шестопалов А. М. Узловатая эритема у детей: особенности клинического течения. Педиатрическая фармакология. 2021. № 18 (1). С. 58–63.
6. Лисицкая Е.А., Бондарь И.Н. Узловатая эритема, ассоциированная с Chlamydophila pneumoniae: наблюдение и патогенетические аспекты. Инфекционные болезни. 2019. № 3. С. 39–43.
7. Chen S., Fang Y., Liu H. et al. Association of TNF-α promoter polymorphisms with erythema nodosum in sarcoidosis patients. European Journal of Dermatology. 2021. Vol. 31(4). P. 512–519.
8. Волкова Н. И., Кузьмина Е. А. Дифференциальная диагностика панникулитов: современный подход. Клиническая дерматология и венерология. 2022. № 3. С. 34–40.
9. Kaur T., Kakkar R., Sharma V. Erythema nodosum and its association with infections and systemic disease: a retrospective analysis. Indian Journal of Dermatology. 2020. Vol. 65(5). P. 378–382.
10. Chowaniec M., Wiland P. Erythema nodosum – review of the literature. Reumatologia. 2016. Vol. 54 (2). P. 79–82.
11. Горячева И.А., Писарева Н.А. Роль ФНО-альфа в патогенезе узловатой эритемы. Аллергология и иммунология. 2021. № 22(2). С. 122–127.
12. Насонов Е.Л., Алексеев Л.П. Системные васкулиты и панникулиты: патогенез, диагностика, терапия. Терапевтический архив. 2019. № 9. С. 73–78.
13. Requena L., Sánchez Yus E. Panniculitis. Part II: mostly lobular panniculitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2022. Vol. 86(2). P. 269–286.

УДК: 616.53-006.55:611.317-07-08

ЭКТОПИЯ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ (ЖЕЛЕЗЫ ФОРДАЙСА) КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБЫ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

К.А. АБДУЛЛАХОДЖАЕВ, Ш.Ш. ХОНХОДЖАЕВ

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

XULOSA

QIZIL LAB XOSHIYASIDA YOG‘ BEZLARINING EKTOPIYASI (FORDYCE BEZLARI): KLINIKO-MORFOLOGIK HOLAT

K.A. Abdullaxodjayev, Sh.Sh. Xonxodjayev

Yosh ayolda labning tashqi qizil hoshiyasi yuzasida yog‘ bezlarining ektopiyasi (Fordyce bezlari)ning klinik-morfologik holati keltirilgan. Klinik belgilar va gistologik xususiyatlar tasvirlangan: soch follikulasi bilan bog‘lanmagan yetilgan sebotsitlar bo‘lakchalari, epiteliy yuzasiga ochiladigan chiqaruv kanallari, yallig‘lanish va displaziya yo‘qligi, leykoplakiya va labning boshqa shikastlanishlari bilan differensial diagnostika muhokama qilingan. Morfologik xulosa standart gematoksilin-eozin bo‘yoqlari yordamida tasdiqlangan.

Kalit so'zlar: Fordyce bezlari, yog' bezlari ektopiyasi, lab qizil qirrasi, patomorfologiya, kliniko-gistologik korrelyatsiya.

SUMMARY

ECTOPIA OF SEBACEOUS GLANDS (FORDYCE'S SPOTS) OF THE VERMILION BORDER OF THE LIP: A CLINICOPATHOLOGIC CASE

K.A. Abdullakhodzhaev, Sh.Sh. Khonkhodjaev

A clinicopathologic case of ectopia of sebaceous glands (Fordyce's spots) on the outer surface of the vermilion border of the lip in a young woman is presented. The clinical features and characteristic histological findings are described: mature lobules of sebocytes without connection to hair follicles, ducts opening directly to the epithelial surface, absence of inflammation and dysplasia. Differential diagnosis with leukoplakia and other lip lesions is discussed. The morphological conclusion was confirmed by standard hematoxylin–eosin staining.

Keywords: Fordyce's glands, sebaceous gland ectopia, vermilion border, lip, pathology, clinicohistological correlation.

РЕЗЮМЕ

ЭКТОПИЯ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ (ЖЕЛЕЗЫ ФОРДАЙСА) КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБЫ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

К.А. Абдуллаходжаев, Ш.Ш. Хонходжаев

Представлен клинико-морфологический случай эктопии сальных желез (желёз Фордайса) на наружной поверхности красной каймы губы у молодой женщины. Описаны клинические особенности и характерные гистологические признаки: зрелые дольки себоцитов без связи с волосяным фолликулом, протоки, открывающиеся на поверхность эпителия, отсутствие воспаления и дисплазии. Обсуждается дифференциальная диагностика с лейкоплакией и другими поражениями губ. Морфологическое заключение подтверждено стандартной окраской Г–Э.

Ключевые слова: железы Фордайса, эктопия сальных желез, красная кайма губ, патоморфология, клинико-гистологическая корреляция.

Введение. Железы Фордайса – доброкачественная вариация, представляющая собой атрихальные (безволосяные) эктопические сальные железы в полости рта и/или генитальной зоне. Клинически выглядят как множественные 1–3 мм желтовато-белые папулы, чаще на губах (верхняя > нижняя), щёчной слизистой и гениталиях; обычно бессимптомны и выявляются случайно. Распространённость в литературе варьирует: от единичных процентов в эпидемиологических срезах до очень высокой частоты при целевом осмотре взрослого населения – этот разброс подчёркивает роль дизайна исследования и критериев учёта. См., напр., обзоры и серии наблюдений (Derm Net; клинико-патологические серии; эпидемиологические работы).

Приводим наш пример

Пациент: женщина, 21 год.

Жалобы: косметический дефект.

Из анамнеза: элементы появились 3–4 года назад, постепенно, без предшествующей травмы или воспаления.

Субъективно: отмечает жжение при приёме солёной или острой пищи, в остальное время – безболезненно.

Status localis: при осмотре кожа лица чистая, без патологических высыпаний. Контуры губ симметричные, не деформированы. На наружной поверхности красной каймы верхней губы, преимущественно в центральных и парамедианных отделах, определяется участок площадью около 3,5×0,8 см, представленный множественными мелкими, полушаровидными, чётко очерченными папулами диаметром 2–3 мм. Цвет элементов – желтовато-белый, местами с легким перламутровым оттенком; поверхность гладкая, блестящая, без шелушения, корок и изъязвлений. Папулы не склонны к слиянию, располагаются изолированно или группами по 2–4 элемента, симметрично, преимущественно по средней линии губы. Пальпаторно – образование мягко-эластичной консистенции, безболезненное, не инфильтрировано, не спаяно с подлежащими тканями. Слизистая переходной зоны розовая, влажная, без признаков мацерации, трещин или эрозий.

Регионарные лимфатические узлы не увеличены *(см. вклейку фото 28)*. Предварительные клин. диагнозы направления: хейлит, лейкоплакия губы.

Биопсия: скальпельная (участок красной каймы). Материал направлен на стандартное гистологическое исследование.

Гистологическое исследование

Фрагменты слизистой наружной поверхности красной каймы губы, покрытой многослойным плоским ороговевающим эпителием без акантоза, паракератоза и дисплазии. В собственной пластинке/подслизисто – дольки типичных сальных желез с зрелыми себоцитами (светлая вакуолизированная цитоплазма, мелкие центральные ядра). Протоки открываются на поверхность эпителия; связи с волосяными фолликулами нет. Строма умеренно коллагенизирована, воспалительная инфильтрация отсутствует *(см. вклейку фото 29)*.

Морфологическое заключение: Эктопия сальных желез (железы Фордайса)

Обсуждение

Клинико-морфологическая корреляция. На губах железы Фордайса чаще видны на верхней, чем на нижней губе; наружная поверхность – менее типичная зона, что повышает риск клинической гипердиагностики лейкоплакии/хейлита. Дерматоскопически описывают «жёлтые точки/зернистость» с центральной опацизацией, соответствующую устям протоков.

Гистологические «якоря» диагноза. Ключевые признаки – зрелые дольки себоцитов без связи с фолликулом (атрихальные), протоки на поверхность, отсутствие атипии/воспаления – что отграничивает эктопию от себоцитарной гиперплазии/аденомы и воспалительных хейлитов.

Дифференциальная диагностика.

Лейкоплакия губы. Для лейкоплакии характерны гиперкератоз/паракератоз, нередко дисплазия; в нашем случае их нет.

Себоцитарная гиперплазия. Имеет пролиферацию базалоидных клеток с «центральной протоковой» архитектурой; при эктопии – зрелые дольки без пролиферации.

Псевдолезии/варианты нормы полости рта (жировые гранулы, линеа альба и пр.) – учитываются клинико-дерматоскопически.

Эпидемиология. Распространённость в общих популяционных срезах колеблется (примерно 1–9 % в ряде работ), но при целевом осмотре взрослых частота может быть существенно выше; отмечают пик в молодом взрослом возрасте. Разброс подчёркивает, что железы Фордайса – частая анатомическая вариация, а не редкость.

Клиническая ценность биопсии. Несмотря на доброкачественную природу, **морфологическая верификация** необходима при нетипичной локализации/виде элементов либо при конкурирующих клинических гипотезах (лейкоплакия, хейлит, опухолеподобные процессы), что демонстрирует наш случай и сообщения литературы.

Заключение. Случай иллюстрирует диагностическую важность морфологического подтверждения при очаговых изменениях красной каймы губ, особенно при **наружной локализации**. Гистологические критерии (атрихальные зрелые сальные железы, проток на поверхность, отсутствие дисплазии/воспаления) позволяют уверенно отличить эктопию сальных желез от лейкоплакии, хейлитов и себоцитарной гиперплазии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee J.H., et al. Clinicopathologic Manifestations of Patients with Fordyce's Spots. Ann Dermatol. 2012. Vol. 24(2). P. 177–180. PMC.
2. Odingo N., et al. A rare presentation of Fordyce granules. Oral Maxillofac Surg Cases. 2024. in press. Science Direct.
3. Gupta A., et al. Prevalence and distribution of oral mucosal lesions… J Family Med Prim Care. 2023. Vol. 12. P. 592–600. PMC
4. Jakhar D., et al. Mucoscopy of Fordyce's Spots on Lips. Indian Dermatol Online J. 2019. Vol. 10. P. 471–472. PMC
5. DermNet N.Z. Fordyce spots. Updated 2021. DermNet®
6. Bapat P.M., et al. Ectopic Sebaceous Glands over Buccal Mucosa. Int J Head Neck Surg. 2021. Vol. 12(3). P. 97–100. ijhns.com
7. NIEHS NTP Nonneoplastic Lesions Atlas. Oral mucosa–Ectopic sebaceous glands. 2024. ntp.niehs.nih.gov
8. Malani S., et al. Dermoscopy of epidermization of lip indicating focal lichen planus–note on Fordyce spots pattern. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2021. Vol. 14. P. 1901–1904. PMC
9. Souza P.R.M., et al. Variations of oral anatomy and common oral lesions. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2023. PMCID: PMC10964358. PMC
10. Pietkiewicz P., et al. Differentiating Fordyce Spots from Their Common Mimickers. Diagnostics (Basel). 2023. Vol. 13(5). P. 985. MDPI
11. Sundararajan K., et al. Fordyce granules with leukoplakia: case report. Arch Dent & Endod. 2021. Journal of Academy of Dental Education
12. Wootton C., et al. Fordyce spots. BMJ. 2015. Vol. 350. h2545. BMJ
13. Radwan-Oczko M., et al. Oral mucosal lesions in the elderly. Int J Environ Res Public Health. 2022. Vol. 19(5). P. 2853. MDPI
14. Della Vella F., et al. Pseudolesions of the oral mucosa: Differential diagnosis. Appl Sci. 2019. Vol. 9(12). P. 2412.