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

№ 1 / 2026 (69)

ТАШКЕНТ 2026

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., к.м.н. Абдурашидов А.А.

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)
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 00.00.2026. 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

У.Ю. Сабиров, Д.С. Джалилов, Г.А. Султанходжаева.
Анализ иммунных и микробиотических показателей у детей с гнездной алопецией 5

А.С. Якубова.
Генетические особенности полиморфизма t-251a (rs4073) гена il-8 у пациентов с розацеа в узбекской популяции 10

А.Б. Рахматов.
Вопросы генной и клеточной терапии врожденного буллезного эпидермолиза 17

У.Ю. Сабиров, Э.Х. Эшбоев, Б.Ш. Фаттахов.
Захмни аниқлашда ёндош мутахассисларнинг роли 20

Э.Х. Эшбоев.
Андижон, Фарғона ва Наманган вилоятларида пайдо бўлган лепра касаллигининг ўчоқлари баёни 23

У.Ю. Сабиров, Н.Б. Ходжаева, И.И. Назарова.
Синергия микроигольчатого rf-лифтинга и экзосом в терапии инволюционных изменений кожи 26

У.Ю. Сабиров, Г.С. Бабакулова.
Целесообразность назначения витамина Д в омолаживающих протоколах 34

Э.Х. Эшбоев.
Дунёда мохов (лепра) касаллигининг тарқалганлиги тўғрисида 39

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Б.У. Назарова
«Современные взгляды на дисфункцию адаптивного иммунного ответа в этиопатогенезе псориаза» 44

Назарова Б.У.
Клинико-иммунологические и психосоматические механизмы формирования и прогрессирования псориаза 47

К.Н. Хаитов, О.Ж. Курбонов, Б.И. Мухамедов
Моноклональные антитела и ингибиторы Янус-киназ как альтернатива гормональной терапии при атопическом дерматите: преимущества и ограничения 50

А.Б. Рахматов, Д.Ш. Кадирова.
Особенности диагностики и лечения псориаза у детей (обзор литературы) 58

А.С. Якубова.
Роль трансформирующего фактора роста (tgf-β) в патогенезе розацеа 73

У.Ю. Сабиров, М.Ф. Хушвактова, А.Б. Рахматов.
Инновационные технологии в лечении больных псориазом 78

М.А. Мирсаидова, Г.У. Нурова.
Иммунунологические и генетически аспекты развития болезни Бехчета 86

ОБМЕН ОПЫТОМ

[1,2] Г.У. Жанабаева, [2] М.К. Ещанов, [3] З.И. Ахмеджанова, [1] Н.А. Куанишев
Региональные эпидемиологические аспекты псориаза и витилиго в Республике Каракалпакстан 91

Ш.З. Мавлянова, М.М. Эшниязов
Ихтиоз билан оғриган беморларда FBN2 «rs1085307066 G > A гени полиморфизми ассоциациясини аниқлаш натижалари 95

Х.И.Насимов, А.Б.Рахматов, Х.Р.Халидова, Ю.А.Алимухамедова.
Клиническая ценность ПЦР-диагностики микозов у больных псориазом 99

[1,2] Г.У. Жанабаева, [3]З.И. Ахмеджанова
Особенности клинического течения витилиго в Республике Каракалпакстан 104

Р.С. Хикматов, А.Б. Рахматов.
Особенности течения зоонозного кожного лейшманиоза 109

И.С. Разикова, Г.Р. Разикова, Н.П. Айдарова, В. Ф. Байбекова.
Безопасность и эффективность подкожной иммунотерапии с использованием экстракта аллергена клеща у взрослых и детей с атопическим дерматитом с аллергическим ринитом и с астмой или без нее, вызванным клещами рода Dermatophagoides 114

М.А. Мирсаидова, Ж.Т. Муродов, Г.У. Нурова.
Влияние сопутствующей микрофлоры на изменения эякулята мужчин с бесплодием 118

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

М.А. Абдурахмонова, М.А. Сафарова
Фурнье Гангренасининг клиник ҳолати 123

А.Б. Рахматов, А.Р. Акромов, С.Ш. Бегимкулов.
Бирламчи серопозитив заҳм холати 127

А.Б. Рахматов, Х.И. Насимов, Д.Ш. Кадирова, К.И. Махаматова.
Клинический случай красного волосяного лишая Девержи 132

У.А. Юсубалиев, Н.С. Саипова, Г.Ш. Тохтаев, Н.М. Ашрапходжаева, Х.Х. Сафаров
Клинический случай развития распространенной лекарственной токсикодермии после сочетанного приема нестероидных противовоспалительных средств разных фармакологических групп 139

М.А. Мирасаидова, Н.Н. Илесова, Г.У. Нурова
Клинический случай экстрамаммарной болезни Педжета 143

К.З. Маликов, М.А. Абдурахмонова
Ўраб олувчи темиратки генераллашган тури клиник ҳолати 147

Г.Б. Пягай, Н.С. Ибрагимова
Актуальность междисциплинарной преемственности в диагностике и ведении пациентов с буллёзным эпидермолизом 150

Ш.З. Мавлянова, А.И. Исмагилов, Ш.Ф. Садиев, А.А. Хамидуллаева, Б.Р. Мадреймов.
Клинический случай туберкулёза кожи 154

А.Б. Рахматов, А.А. Хамидуллаева, Б.Р. Мадреймов.
Клинический случай хронической доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли 156

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.594.1-053.2

АНАЛИЗ ИММУННЫХ И МИКРОБИОТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

У.Ю. САБИРОВ*, Д.*С. ДЖАЛИЛОВ, Г.А. СУЛТАНХОДЖАЕВА

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

XULOSA

Uyali alopesiya bilan og‘rigan bolalarda immun va mikrobiota ko‘rsatkichlari tahlili

G.A. Sultanhodjayeva

Uyali alopesiya bilan og‘rigan 110 nafar bolada (nazoratda 18 nafar sog‘lom bola) kasallik og‘irlashgani sari immun va ichak mikrobiotasi o‘zgarishlari kuchaygani aniqlandi. IL-10 pasaydi, IL-17 va TNF-α oshdi; Bifidobacterium spp., Bacteroides spp., Prevotella spp. kamaydi, Enterobacter, Enterococcaceae, Dialister va Eggerthella ko‘paydi. Natijalar immun-mikrobiota bog‘liqligini tasdiqlaydi hamda baholash va davolashda kompleks yondashuv zarurligini ko‘rsatadi.

Kalit so‘zlar: uyali alopesiya, bolalar, sitokinlar, ichak mikrobiotasi, disbioz.

SUMMARY

Analysis of Immune and Microbiota Indicators in Children with Alopecia Areata

G.A. Sultankhodzhaeva

In 110 children with alopecia areata (18 healthy controls), immune and gut microbiota alterations increased with disease severity. A decrease in IL-10, increases in IL-17 and TNF-α, depletion of Bifidobacterium spp., Bacteroides spp., Prevotella spp., and enrichment of Enterobacter, Enterococcaceae, Dialister, and Eggerthella were observed. These findings support a strong immune–microbiota association and the need for an integrated approach to severity assessment and treatment.

Keywords: alopecia areata, children, cytokines, gut microbiota, dysbiosis.

РЕЗЮМЕ

Анализ иммунных и микробиотических показателей у детей с гнездной алопецией

Г.А. Султанходжаева

У 110 детей с гнездной алопецией (контроль – 18 здоровых детей) выявлены иммунные и микробиотические изменения, нарастающие по мере тяжести заболевания. Отмечены снижение ИЛ-10, повышение ИЛ-17 и ФНО-α, уменьшение Bifidobacterium spp., Bacteroides spp., Prevotella spp. и рост Enterobacter, Enterococcaceae, Dialister, Eggerthella. Результаты подтверждают тесную иммуномикробиотическую связь и необходимость комплексного подхода к оценке тяжести и лечению.

Ключевые слова: гнездная алопеция, дети, цитокины, кишечная микробиота, дисбиоз.

Гнездная (очаговая) алопеция у детей остаётся значимой междисциплинарной проблемой дерматологии и педиатрии ввиду вариабельности клинических форм, рецидивирующего течения и выраженного психосоциального влияния заболевания [1–3]. Современные представления рассматривают гнездную алопецию как иммуновоспалительное заболевание с многофакторным патогенезом и клинической гетерогенностью, что требует поиска объективных биомаркеров активности и тяжести процесса [1–3, 10, 11].

Одним из ключевых направлений изучения патогенеза является анализ цитокинового профиля. Отечественные данные указывают на связь клинического прогрессирования очаговой алопеции с усилением провоспалительных сдвигов и нарушением иммунорегуляции [4–7]. Особый интерес представляет дисбаланс оси

TNF-α/IL-10 и участие Th17-ассоциированных механизмов, рассматриваемых как потенциальные маркеры активности заболевания [6, 7]. Эти наблюдения согласуются с международными данными о роли аутоиммунного воспаления, генетической предрасположенности и цитокиновых каскадов (включая IL-17 и TNF-α) в развитии и поддержании заболевания [10–15, 17].

В последние годы активно обсуждается роль оси «кишечник–кожа» в формировании системного воспалительного фона при дерматологических заболеваниях. По данным отечественных и зарубежных исследований, при гнездной алопеции выявляются изменения кишечного микробиоценоза, потенциально связанные с иммунной дисрегуляцией и клинической тяжестью процесса [8, 9, 16]. Однако интегральные работы, одновременно оценивающие цитокиновый профиль и микробиоту у детей с различными клиническими формами гнездной алопеции, остаются ограниченными.

С учётом существующих данных представляется обоснованным комплексный иммуномикробиотический подход с клинической стратификацией тяжести заболевания в соответствии с валидированными подходами к оценке гнездной алопеции [18].

Цель исследования: провести анализ иммунных и микробиотических показателей у детей с гнездной алопецией и оценить их взаимосвязь с тяжестью клинических форм заболевания.

Материалы и методы исследования. Проведено одноцентровое сравнительное наблюдательное исследование в педиатрической когорте пациентов с гнездной алопецией (ГА). Исследование выполнено в период 2022–2025 гг.

В основную группу включены 110 детей с клинически верифицированной ГА в возрасте от 3 до 15 лет. Контрольную группу составили 18 практически здоровых детей сопоставимого возраста без клинических признаков аутоиммунной и хронической воспалительной патологии.

Клиническую стратификацию пациентов с ГА проводили по форме заболевания: очаговая (n = 61), субтотальная (n = 27), тотальная (n = 13), универсальная (n = 9). Тяжесть поражения оценивали с использованием SALT-подхода (Severity of Alopecia Tool).

Для оценки иммунного статуса определяли сывороточные концентрации ИЛ-10, ИЛ-17 и ФНО-α методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Забор венозной крови выполняли утром натощак; после центрифугирования сыворотку хранили при температуре −20°C до проведения анализа.

Состояние кишечной микробиоты оценивали методом количественной ПЦР в реальном времени в образцах кала. Результаты выражали в lgГЭ/г. Анализировали общую бактериальную массу и содержание ключевых таксонов: *Enterobacter* (Proteobacteria), *Bifidobacterium spp.* (Actinobacteria), *Bacteroides spp.* (Bacteroidetes), *Prevotella spp.*, *Akkermansia* (Verrucomicrobia), *Enterococcaceae* (Firmicutes), *Dialister* (Veillonellaceae), *Eggerthella* (Actinobacteria), а также *Candida spp.*

Статистическую обработку данных выполняли с использованием методов описательной статистики. Количественные показатели представлены как M ± m. Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро–Уилка. Для межгрупповых сравнений применяли U-критерий Манна–Уитни (для двух независимых выборок) и критерий Краскела–Уоллиса (для нескольких независимых групп). Взаимосвязи между иммунными и микробиотическими показателями оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Различия считали статистически значимыми при p < 0,05.

Результаты исследования. Вначале были изучены показатели цитокинов у детей с алопецией в зависимости от клинической формы заболевания (табл. 1).

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 1

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 ФНО-α - и Th17-типа в патогенезе гнездной алопеции у детей и указывают на прогрессирующее угнетение противовоспалительных механизмов по мере утяжеления клинической формы заболевания.

Исследование микробиоты кишечника у пациентов с различными клиническими формами алопеции выявило выраженные изменения состава микробного сообщества по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Степень отклонений возрастала пропорционально тяжести заболевания.

Установлено статистически значимое снижение общей бактериальной массы у больных всех клинических групп ($p < 0,05$), наиболее выраженное при универсальной форме алопеции.

Отмечено значительное повышение представителей семейства Proteobacteria (Enterobacter). При очаговой алопеции их концентрация увеличивалась в среднем до 8,74 lgГЭ/г по сравнению с 7,33 lgГЭ/г в контроле, а при универсальной форме достигала максимальных значений – 10,83 lgГЭ/г.

Показатели Actinobacteria, в частности Bifidobacteriumlongum, напротив, снижались по мере утяжеления клинической формы. Если в контроле их уровень составлял 9,19 ± 0,20 lgГЭ/г, то при субтотальной – снижался до 6,41 ± 0,13 lgГЭ/г, а при универсальной – до 5,53 ± 0,24 lgГЭ/г.

Аналогичную динамику демонстрировали представители Bacteroidetes (Bacteroides), Prevotella и Verrucomicrobia. Их уровни снижались во всех группах пациентов с алопецией, наиболее значительно – при тотальной и универсальной формах.

Одновременно выявлено достоверное повышение представителей Firmicutes (Bacilli, Enterococcaceae), Veillonellaceae (Dialister) и Eggerthella. Их концентрации увеличивались от очаговой формы к универсальной, достигая максимума в наиболее тяжёлой группе. Так, уровень Dialister возрастал от 8,61 ± 0,08 до 12,89 ± 0,42 lgГЭ/г.

Количество грибов рода Candida во всех исследуемых группах не имело статистически значимых отличий от контрольных значений.

Таблица 2

Состояние микрофлоры кишечника больных алопецией в зависимости от степени тяжести (lgГЭ/г, M ± m)

Таксон (тип/род)	Контроль n = 18	Очаговая n = 61	Субтотальная n = 27	Тотальная n = 13	Универсальная n = 9
Общая бактериальная масса	9,81 ± 0,13	9,23 ± 0,09*	9,25 ± 0,18*	8,91 ± 0,27*	8,93 ± 0,23*
Proteobacteria (Enterobacter)	7,33 ± 0,17	8,74 ± 0,02*	9,50 ± 0,01*	10,25 ± 0,49*	10,83 ± 0,38*
Actinobacteria (Bifidobacterium spp)	9,19 ± 0,20	7,38 ± 0,01*	6,41 ± 0,13*	5,54 ± 0,31*	5,53 ± 0,24*
Bacteroidetes (Bacteroides spp)	7,21 ± 0,20	6,12 ± 0,02*	5,06 ± 0,20*	4,32 ± 0,17*	3,67 ± 0,12*
Prevotella spp	7,49 ± 0,17	6,31 ± 0,05*	5,29 ± 0,15*	4,49 ± 0,21*	3,77 ± 0,13*
Verrucomicrobia (Akkermansia)	7,01 ± 0,21	6,37 ± 0,07*	5,72 ± 0,17*	4,85 ± 0,29*	4,24 ± 0,15*
Firmicutes (Bacilli) (Enterococcaceae)	7,08 ± 0,05	8,05 ± 0,05*	9,14 ± 0,16*	9,83 ± 0,22*	10,30 ± 0,45*
Veillonellaceae (Dialister)	7,54 ± 0,20	8,61 ± 0,08*	9,77 ± 0,15*	10,40 ± 0,29*	12,89 ± 0,42*
Actinobacteria (Eggerthella)	8,01 ± 0,09	8,80 ± 0,04*	9,70 ± 0,18*	10,41 ± 0,45*	11,78 ± 0,62*
Candida spp	6,07 ± 0,11	6,04 ± 0,05	6,03 ± 0,04	6,03 ± 0,05	6,38 ± 0,52

Примечание: * – статистически значимые различия показателей групп относительно контрольной группы ($p<0,05$).

В совокупности выявленные изменения отражают формирование дисбиотического состояния, характеризующегося уменьшением численности основных представителей нормобиоты и увеличением условно-патогенных и провоспалительных таксонов. Прогрессирующий характер этих нарушений параллельно утяжелению клинической формы алопеции подтверждает их возможную этиопатогенетическую значимость. Это свидетельствует о перспективности дальнейших исследований, направленных на оценку роли кишечного микробиоценоза в формировании аутоиммунных процессов и разработку микробиота-ориентированных терапевтических подходов.

Сопоставительный анализ иммунологических и микробиологических показателей выявил выраженную клинико-патогенетическую корреляцию между тяжестью гнездной алопеции, активностью системного воспаления и степенью дисбиотических нарушений кишечника (табл. 3).

Таблица 3

Корреляция цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО-α) и показателей кишечной микробиоты у детей с гнездной алопецией

Показатель микробиоты (lgГЭ/г)	ИЛ-10	ИЛ-17	ФНО-α
Общая бактериальная масса	0,60	-0,60	-0,60
Enterobacter (Proteobacteria)	-0,60	0,60	0,60
Bifidobacterium spp (Actinobacteria)	0,70	-0,70	-0,70
Bacteroides spp (Bacteroidetes)	0,70	-0,70	-0,70
Prevotella spp	0,90*	-0,90*	-0,90*
Verrucomicrobia	0,30	-0,30	-0,30
Enterococcaceae (Firmicutes)	-0,70	0,70	0,70
Dialister (Veillonellaceae)	-0,70	0,70	0,70
Eggerthella (Actinobacteria)	-0,60	0,60	0,60

Примечание: ρ – коэффициент корреляции Спирмена; * p<0,05; ** p<0,01.

Установлено, что уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 положительно ассоциирован с представителями нормобиоты, включая Bifidobacterium spp (ρ = 0,70), Bacteroides spp (ρ = 0,70) и особенно Prevotella spp (ρ = 0,90; p < 0,05). Это свидетельствует о том, что сохранение облигатных анаэробных микроорганизмов, участвующих в поддержании барьерной функции кишечника и иммунной толерантности, сопровождается более выраженным противовоспалительным иммунным ответом.

Наиболее сильные и статистически значимые корреляции выявлены для Prevotella spp, увеличение содержания которой связано с ростом ИЛ-10 (ρ = 0,90; p < 0,05) и одновременным снижением уровней ИЛ-17 и ФНО-α (ρ = −0,90; p < 0,05). Это позволяет рассматривать данный таксон как потенциальный маркер относительно благоприятного иммуномикробиотического состояния при гнездной алопеции.

В противоположность этому, условно-патогенные и дисбиотически ассоциированные микроорганизмы (Enterobacter, Enterococcaceae, Dialister, Eggerthella) демонстрируют отрицательные корреляции с ИЛ-10 (ρ от −0,60 до −0,70) и положительные – с ИЛ-17 и ФНО-α (ρ от 0,60 до 0,70). Эти данные указывают на то, что увеличение доли данных таксонов сопровождается усилением провоспалительного цитокинового ответа и ослаблением противовоспалительной регуляции.

Общая бактериальная масса характеризуется умеренной положительной корреляцией с ИЛ-10 (ρ = 0,60) и отрицательной – с ИЛ-17 и ФНО-α (ρ = −0,60), что отражает общую тенденцию к снижению суммарной бактериальной нагрузки и одновременному смещению иммунного баланса в сторону воспаления при прогрессировании заболевания. Связи Verrucomicrobia с цитокинами оказались слабо выраженными (|ρ| = 0,30), что свидетельствует о менее значимой роли данного показателя в формировании цитокинового профиля в рамках настоящего исследования.

В совокупности полученные результаты подтверждают наличие выраженной иммуномикробиотической взаимосвязи при гнездной алопеции: уменьшение численности ключевых представителей нормобиоты ассоциировано со снижением ИЛ-10 и повышением уровней ИЛ-17 и ФНО-α, тогда как рост условно-патогенных таксонов сопровождается противоположным цитокиновым сдвигом (рис. 1).

Выявленные закономерности указывают на возможное участие кишечного микробиоценоза в поддержании системного воспаления и иммунной дисрегуляции при прогрессировании клинических форм гнездной алопеции.

Заключение. Проведённые исследования демонстрируют, что тяжесть гнездной алопеции у детей коррелирует как с выраженностью провоспалительного цитокинового дисбаланса, так и со степенью нарушений кишечной микробиоты. Полученные данные обосновывают целесообразность комплексного иммуномикробиологического подхода к оценке патогенеза и разработке терапевтических стратегий при данном заболевании.

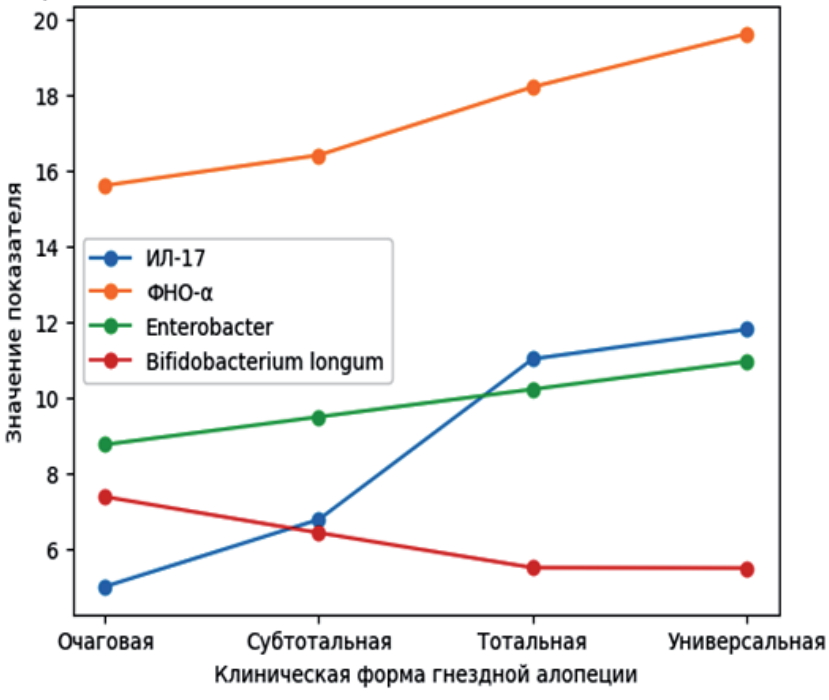


Рис. 1. Иммуно-микробиотические изменения в зависимости от тяжести гнездной алопеции.

ВЫВОДЫ

1. У детей с гнездной алопецией выявлен устойчивый иммуновоспалительный профиль, характеризующийся снижением уровня ИЛ-10 и повышением уровней ИЛ-17 и ФНО-α. Совокупность этих изменений указывает на преобладание провоспалительной иммунной регуляции и подтверждает участие системных иммунных механизмов в патогенезе заболевания.

2. Установлено, что утяжеление клинической формы гнездной алопеции сопровождается нарастанием как цитокинового дисбаланса, так и выраженности дисбиотических изменений кишечной микробиоты. Таким образом, клиническая тяжесть заболевания ассоциирована с глубиной иммуномикробиологических нарушений и отражает системный характер патологического процесса.

3. Выявленные взаимосвязи между показателями цитокинового статуса и структурой кишечной микробиоты обосновывают целесообразность комплексной иммуномикробиологической оценки пациентов. Применение данного подхода имеет практическое значение для классификации пациентов по степени тяжести, выбора персонализированной терапии и мониторинга эффективности лечения у детей с гнездной алопецией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мурашкин Н. Н. Очаговая алопеция у детей: современные представления о патогенезе и клиническом течении // Вестник дерматологии и венерологии. 2016. № 2. С. 12–20.
2. Мурашкин Н. Н., Матушевская Е. В., Епифанова М. В. Особенности клинического течения очаговой алопеции у детей и подростков // Детская дерматология. 2018. Т. 16, № 1. С. 23–29.
3. Кошкин С. В., Кочергин Н. Г. Очаговая алопеция как междисциплинарная проблема дерматологии и педиатрии // Клиническая дерматология и венерология. 2019. Т. 18, № 1. С. 25–31.
4. Жуков В.В., Ермакова Е.О. Системные цитокиновые нарушения при аутоиммунных дерматозах // Вестник дерматологии и венерологии. 2020. Т. 96, № 5. С. 34–41.
5. Бучаева З.К., Алиева П.М. Динамика цитокинового статуса у больных с различными формами очаговой алопеции // Health and Education Millennium. 2019. Т. 7, № 2. С. 28–32.
6. Касьянова А.Н., Новикова Е.Е. Иммуновоспалительные маркёры активности очаговой алопеции у подростков // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2021. Т. 25, № 1. С. 29–35.

7. Касьянова А.Н., Новикова Е.Е., Киселева Д.М. Соотношение TNF-α/IL-10 как прогностический показатель прогрессирования очаговой алопеции у подростков // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 26, № 1. С. 37–42.
8. Казанцева Л.А., Иванова И.С., Лебедева Н.В. Нарушения микробиоценоза кишечника у детей с гнездной алопецией // Вопросы дерматовенерологии. 2021. № 5. С. 33–37.
9. Жуков В.В., Нестерова М.Н., Павлова Н.Л. Роль микробиоты и пробиотикотерапии при кожных аутоиммунных заболеваниях // Вестник дерматологии и венерологии. 2023. Т. 99, № 3. С. 45–50.
10. Pratt C.H., King L.E., Messenger A.G., Christiano A.M., Sundberg J.P. Alopecia areata // Nature Reviews Disease Primers. 2017. Vol. 3. 17011. DOI: 10.1038/nrdp.2017.11.
11. Gilhar A., Etzioni A., Paus R. Alopecia areata // New England Journal of Medicine. 2012. Vol. 366, No. 16. P. 1515–1525. DOI: 10.1056/NEJMra1103442.
12. Petukhova L., Duvic M., Hordinsky M., et al. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity // Nature. 2010. Vol. 466, No. 7302. P. 113–117. DOI: 10.1038/nature 09114.
13. Xing L., Dai Z., Jabbari A., et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition // Nature Medicine. 2014. Vol. 20, No. 9. P. 1043–1049. DOI: 10.1038/nm.3645.
14. Suárez-Fariñas M., Ungar B., Noda S., et al. Alopecia areata profiling shows TH1, TH2, and IL-23 cytokine activation // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015. Vol. 136, No. 5. P. 1277–1287.
15. Atwa M.A., Youssef N., Bayoumy N.M. T-helper 17 cytokines (interleukins 17, 21, 22, and 6, and tumor necrosis factor-α) in patients with alopecia areata: association with clinical type and severity // International Journal of Dermatology. 2016. Vol. 55, No. 6. P. 666–672. DOI: 10.1111/ijd.12808.
16. Moreno-Arrones O.M., Serrano-Ortega S., Rodriguez-Sanchez J., et al. Gut microbiota composition in patients with alopecia areata // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020. Vol. 34, No. 10. e531–e534. DOI: 10.1111/jdv.16578.
17. Chen X., Qi X., Zhou L., et al. Serum cytokine profiling of alopecia areata: a systematic review and meta-analysis // Journal of Dermatological Science. 2019. Vol. 95, No. 3. P. 153–159.
18. Olsen E.A., Hordinsky M.K., Price V.H., et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines–Part II. National Alopecia Areata Foundation // Journal of the American Academy of Dermatology. 2004. Vol. 51, No. 3. P. 440–447. DOI: 10.1016/j.jaad.2003.09.032.

УДК:616.53-002.282:575.174.015.3:575.113-07(575.1)

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА T-251A (RS4073) ГЕНА *IL-8* У ПАЦИЕНТОВ С РОЗАЦЕА В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

А.С. ЯКУБОВА

Республиканский специализированный научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии

ҲУЛОСА

ЎЗБЕК АҲОЛИСИДА РОЗАЦЕА БИЛАН КАСАЛЛИКЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ИЛ-8 ГЕН Т-251А (РС4073) ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАР

А.С. Якубова

Ушбу мақолада розацеа патогенезда IL-8 гени полиморфизмининг ахамияти ва илмий тадқиқот натижаларимиз акс эттирилган. Розацеа ривожланишида ушбу геннинг ахамияти ва ўзбек популяциясида IL-8 ген мутацияларинг учраш частатаси, шунингдек касаллик босқичларига ўзаро боғлиқликлари келтирилган.

Калитли сўзлар: IL-8 гени, розацеа патогенези, ўзбек папуляциясида розацеа.

SUMMARY

GENETIC FEATURES OF THE IL-8 GENE T-251A (RS4073) POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH ROSACEA IN THE UZBEK POPULATION

A.S. Yakubova

This article presents the significance of IL-8 gene polymorphism in the pathogenesis of rosacea and the results of our scientific research. The significance of this gene in the development of rosacea and the

frequency of IL-8 gene mutations in the Uzbek population, as well as their correlation with the stages of the disease, are presented.

Keywords: IL-8 gene, rosacea pathogenesis, rosacea in the Uzbek population

РЕЗЮМЕ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА T-251A (RS4073) ГЕНА *IL-8* У ПАЦИЕНТОВ С РОЗАЦЕА В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

А.С. Якубова

В данной статье представлены значение полиморфизма гена IL-8 в патогенезе розацеа и результаты наших научных исследований. Рассмотрено значение этого гена в развитии розацеа и частота мутаций гена IL-8 в узбекской популяции, а также их корреляция со стадиями заболевания.

Ключевые слова: ген IL-8, патогенез розацеа, розацеа в узбекской популяции.

Розацеа характеризуется устойчивой активацией врождённого иммунитета, нейтрофильной инфильтрацией, дисфункцией сосудистой регуляции и патологическим ангиогенезом. IL-8 играет ключевую роль в этих процессах, выступая медиатором нейтрофильного хемотаксиса и индуктором сосудистого роста. Повышенная экспрессия IL-8 в коже больных розацеа коррелирует с выраженностью воспалительного инфильтрата и степенью сосудистой реактивности, что позволяет рассматривать данный цитокин как один из центральных медиаторов тяжести клинического фенотипа.

Полиморфизм T251A (rs4073) промоторной области гена IL8 относится к числу функционально значимых регуляторных вариаций, способных влиять на уровень транскрипционной активности гена и продукцию интерлейкина-8. IL-8 является ключевым провоспалительным и проангиогенным хемокином, обеспечивающим хемотаксис нейтрофилов, активацию эндотелиальных клеток и индукцию ангиогенеза через рецепторы CXCR1/2, что делает его значимым медиатором воспалительно-сосудистых реакций. Роль оси IL-8–CXCR2 в регуляции ангиогенеза и эпителиально-мезенхимального перехода подтверждена в экспериментальных моделях, что подчёркивает её участие в процессах тканевого ремоделирования [2,3,8].

Указанные механизмы имеют принципиальное значение для патогенеза розацеа, характеризующегося сочетанием хронического воспаления и сосудистой дисрегуляции. Функциональные исследования показывают, что вариант rs4073 способен модифицировать транскрипционную активность промотора IL8 и интенсивность продукции IL-8 в ответ на воспалительные стимулы. В ряде популяционных исследований аллель A и генотип A/A ассоциировались с более высокой индукцией IL-8, тогда как выраженность эффекта зависела от этнической принадлежности и клинического контекста заболевания. Эти данные позволяют рассматривать rs4073 как функционально релевантный регуляторный вариант, способный влиять на локальные и системные уровни цитокина [2, 7, 8].

В клинических исследованиях последних лет, rs4073 изучался в контексте воспалительных и сосудисто-опосредованных состояний, включая сепсис, возрастную макулярную дегенерацию, хронические вирусные гепатиты и онкологические заболевания. В отдельных работах продемонстрирована связь аллеля A с повышенным уровнем IL-8 и более выраженным воспалительным ответом, тогда как другие исследования указывают на отсутствие достоверной ассоциации либо на этноспецифичность эффекта. Подобная неоднозначность результатов подчёркивает необходимость стратифицированного анализа и учёта популяционных особенностей. Что касается розацеа, прямые крупномасштабные исследования роли rs4073 остаются ограниченными. Современные обзоры генетики розацеа преимущественно акцентируют внимание на генах врождённого иммунитета (включая TLR-зависимые пути) и провоспалительных медиаторах, тогда как регуляторы хемокинового сигнального каскада и ангиогенеза, включая IL-8, изучены значительно меньше. Учитывая участие IL-8 в нейтрофильной инфильтрации, активации эндотелия и сосудистой перестройке, исследование полиморфизма T251A (rs4073) представляется патогенетически обоснованным и перспективным для оценки его возможного вклада в формирование тяжести клинического фенотипа розацеа [1, 4, 6, 7, 8].

Таким образом, с учётом доказанной роли IL-8 в ангиогенезе и воспалении, функциональной значимости варианта rs4073 и данных об ассоциациях данного полиморфизма с воспалительными и сосудистыми состояниями, включение T251A (rs4073) в комплекс молекулярно-генетических исследований розацеа является обоснованным. Анализ должен включать оценку распределения аллелей и генотипов в основной и контрольной группах с учётом клинических стадий, а также сопоставление генотипа с уровнем IL-8 и параметрами сосудистой активности [2, 4, 5, 6, 7, 8].

Целью нашего исследования являлось изучение распределения полиморфного варианта T251A (rs4073) гена IL8 у пациентов с розацеа.

В исследование были включены 97 пациентов с клинически верифицированным диагнозом розацеа, стратифицированных в соответствии со стадиями заболевания. Контрольную группу составили 95 условно здоровых лиц узбекской национальности, не имеющих дерматологической патологии. Исследование было выполнено совместно с РСНПМЦДВиК и научно-исследовательским институтом гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий (руководитель – проф. Каримов Х.Я.).

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма T251A в гене-IL8

Анализ частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма T251A (rs4073) гена IL8 выявил различия между основной и контрольной группами. В основной группе пациентов аллель T определялся с частотой 63,9 %, тогда как аллель A составлял 36,1 %. В контрольной группе частота аллеля T была выше и достигала 75,3 %, тогда как аллель A встречался в 24,7 % случаев. Полученные различия характеризовались тенденцией к статистической значимости ($\chi^2 = 5,8$; $p = 0,08$). Показатель RR = 0,8 и OR = 0,6 (95 %CI:0,38–0,9) для аллеля T свидетельствует о его возможной протективной роли, тогда как аллель A демонстрировал увеличение риска развития заболевания (RR = 1,2; OR = 1,7; 95 % CI:1,11–2,66), что позволяет рассматривать его как потенциальный генетический фактор предрасположенности к розацеа.

Анализ распределения генотипов показал, что в основной группе наиболее часто выявлялся гомозиготный генотип T/T (44,3 %), тогда как гетерозиготный генотип T/A определялся у 39,2 % пациентов, а гомозиготный мутантный генотип A/A – у 16,5 % больных. В контрольной группе генотип T/T встречался значительно чаще (58,9 %), гетерозиготный вариант T/A – у 32,6 % лиц, а генотип A/A регистрировался лишь в 8,4 % случаев (табл. 1 и табл. 2).

Таблица 1

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма (T251A) в гене IL-8 в группах пациентов и контроля

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		T		A		T/T		T/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1.	Основная группа (n = 97)	124	63,9	70	36,1	43	44,3	38	39,2	16	16,45
2.	1-стадия (n = 24)	27	56,3	21	43,7	10	41,6	7	29,2	7	29,2
3.	2-стадия (n = 55)	74	67,3	36	32,7	27	49,1	20	36,4	8	14,5
4.	3-стадия (n = 18)	23	63,9	13	36,1	6	33,3	11	61,1	1	5,6
5.	Контрольная группа (n = 95)	143	75,3	47	24,7	56	59	31	32,6	8	8,4

Статистический анализ показал тенденцию к снижению частоты генотипа T/T у пациентов основной группы по сравнению с контролем ($\chi^2 = 4,1$; $p = 0,10$), при этом показатели RR = 0,8 и OR = 0,6 (95 %CI:0,31–0,98) указывают на возможный протективный эффект данного генотипа. Для гетерозиготного генотипа T/A статистически значимых различий между группами выявлено не было ($\chi^2 = 0,9$; $p = 0,54$; RR = 1,2; OR = 1,3; 95 % CI:0,74–2,4), что свидетельствует об отсутствии выраженной ассоциации данного генотипа с риском заболевания.

Таблица 2

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма (T251A) в гене IL-8 в группах пациентов

Аллели и генотипы	Количество аллелей и генотипов		χ^2	p	RR	OR	95 % CI
	Основная группа (%)	Контрольная группа (%)					
T	63,9	75,3	5,8	0,08	0,8	0,6	0,38–0,9
A	36,1	24,7	5,8	0,08	1,2	1,7	1,11–2,66
T/T	44,3	58,9	4,1	0,10	0,8	0,6	0,31–0,98
T/A	39,2	32,6	0,9	0,54	1,2	1,3	0,74–2,4
A/A	16,5	8,4	2,9	0,18	2,0	2,1	0,89–5,21

Наиболее выраженная тенденция наблюдалась для гомозиготного мутантного генотипа A/A, частота которого в основной группе составила 16,5 %, тогда как в контрольной группе - 8,4 %. Несмотря на отсутствие статистической значимости ($\chi^2 = 2,9$; $p = 0,18$), значения RR = 2,0 и OR = 2,1 (95 %CI:0,89–5,21) указывают на двукратное увеличение риска развития заболевания у носителей данного генотипа, что может свидетельствовать о его потенциальной роли в формировании воспалительного фенотипа розацеа.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют тенденцию к увеличению частоты аллеля A и генотипов, содержащих данный аллель, у пациентов с розацеа, тогда как аллель T и генотип T/T могут обладать протективными свойствами. Представленные данные отражают возможную связь полиморфизма T251A (rs4073) гена IL8 с индивидуальной предрасположенностью к развитию заболевания. Результаты анализа представлены на рисунках 1 и 2.

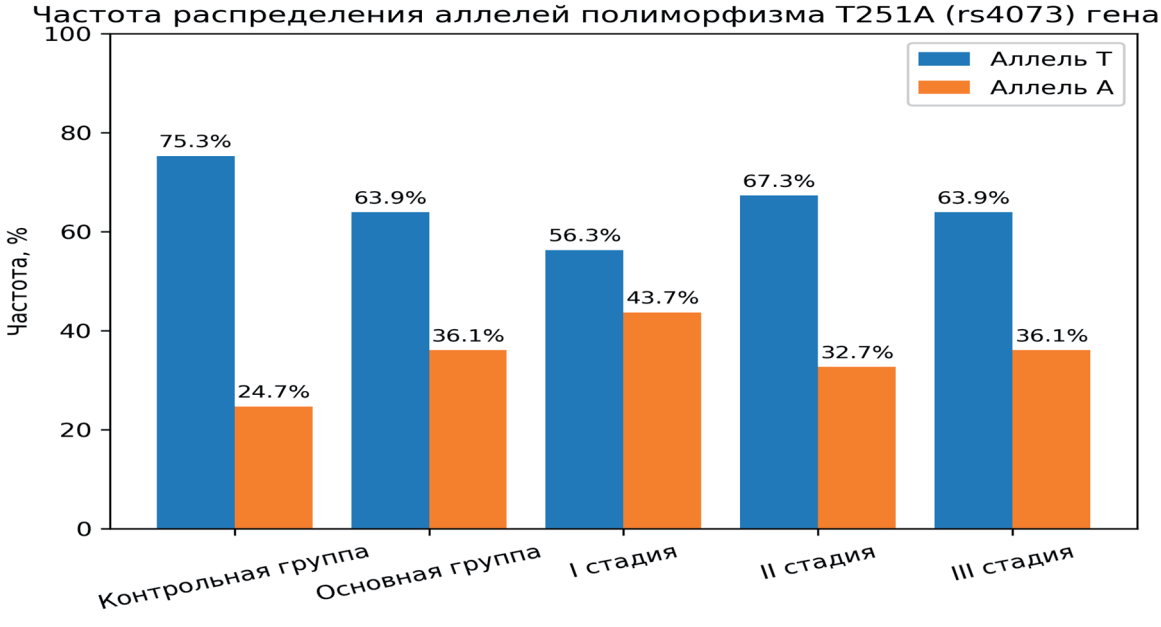


Рис. 1. Частота распределения аллелей T и A полиморфизма T251A (rs4073) гена IL8.

Стадийный анализ показал, что распределение аллелей и генотипов варьирует в зависимости от клинической стадии заболевания. Отмечена стадийная динамика распределения генотипов от I к III стадии, что позволяет рассматривать полиморфизм IL-8 как возможный фактор, участвующий в реализации нейтрофильного воспаления и ангиогенеза, определяющих тяжесть клинических проявлений розацеа. При анализе распределения аллелей полиморфизма T251A (rs4073) гена IL8 у пациентов с первой стадией розацеа выявлены статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой. Частота T-аллеля у пациентов первой стадии составила 56,3 %, тогда как в контрольной группе данный аллель выявлялся значительно чаще – 75,3 %. Различия между группами оказались статистически значимыми ($\chi^2 = 6,8$; $p = 0,01$). Значение OR = 0,4 (95 % CI:0,22–0,81) указывает на возможную протективную роль аллеля T, поскольку его наличие ассоциируется со снижением вероятности развития заболевания.

В противоположность этому аллель A выявлялся у пациентов первой стадии значительно чаще - 43,8 %, тогда как в контрольной группе его частота составила - 24,7 %. Полученные различия также оказались статистически значимыми ($\chi^2 = 6,8$; $p = 0,01$). Значение OR = 2,4 (95 %CI:1,24–4,52) свидетельствует о том, что наличие A-аллеля увеличивает риск развития розацеа приблизительно в 2,4 раза, что позволяет рассматривать его как потенциальный генетический фактор риска.

Анализ распределения генотипов показал, что гомозиготный генотип T/T встречался у пациентов первой стадии в 41,7 % случаев, тогда как в контрольной группе - в 58,9 % случаев. Несмотря на тенденцию к снижению частоты данного генотипа у пациентов, различия не достигли статистической значимости ($\chi^2 = 2,3$; $p = 0,32$; OR = 0,5; 95 %CI:0,2–1,22). Частота гетерозиготного генотипа T/A в основной и контрольной группах оказалась практически сопоставимой - 29,2 % и 32,6 % соответственно ($\chi^2 = 0,1$; $p = 0,83$; OR = 0,9; 95 %CI:0,32–2,26), что свидетельствует об отсут-

ствии ассоциации данного генотипа с риском заболевания на данной стадии.

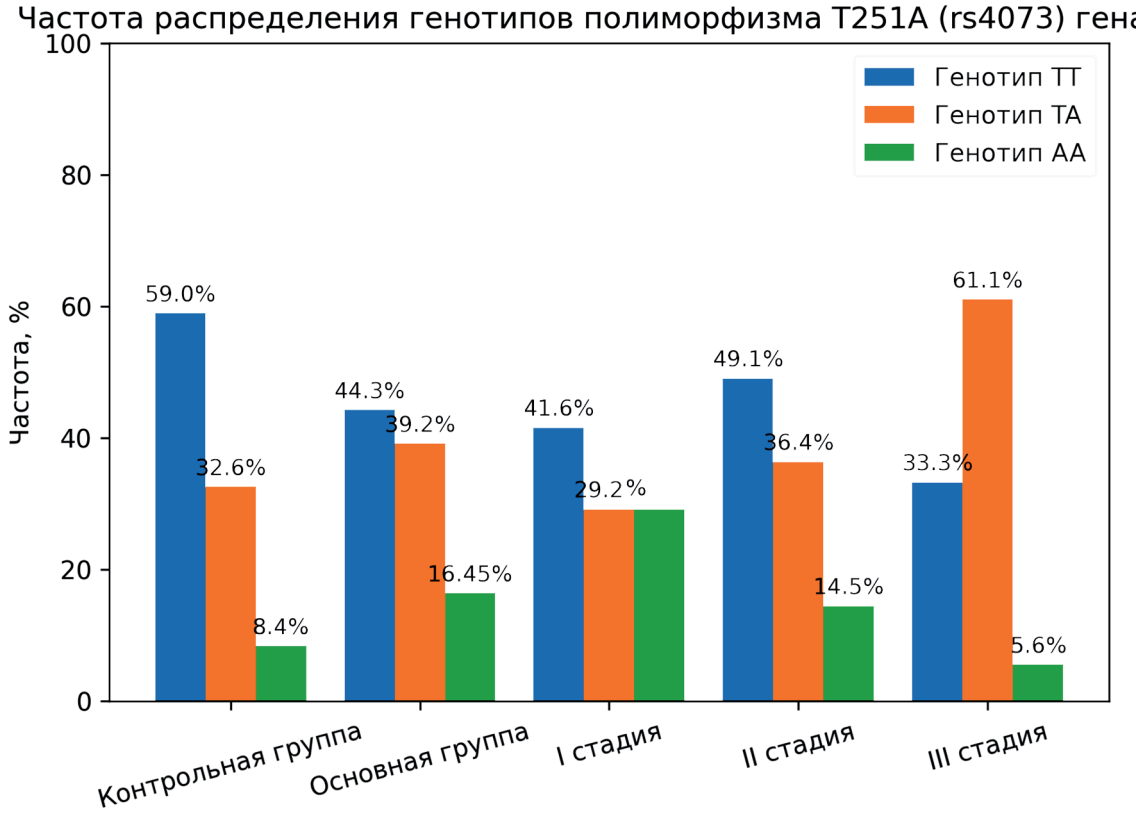


Рис. 2. Частота распределения генотипов полиморфизма T251A (rs4073) гена IL8

Таблица 3

Разница в частоте аллелей и генотипов полиморфизма rs4073 гена IL8 в подгруппе пациентов первой стадии с розацеа и контрольной группы

Аллели и генотипы	Количество аллелей и генотипов				χ2	p	RR	OR	95 %CI
	1-стадия		Контрольная группа						
	n	%	n	%					
T	27	56,3	143	75,3	6,8	0,01	0,7	0,4	0,22–0,81
A	21	43,8	47	24,7	6,8	0,01	1,3	2,4	1,24–4,52
T/T	10	41,7	56	58,9	2,3	0,32	0,7	0,5	0,2–1,22
T/A	7	29,2	31	32,6	0,1	0,83	0,9	0,9	0,32–2,26
A/A	7	29,2	8	8,4	7,5	0,01	3,5	4,5	1,53–13,11

Наиболее выраженные различия выявлены для гомозиготного мутантного генотипа A/A. У пациентов первой стадии он регистрировался в 29,2 % случаев, тогда как в контрольной группе – лишь в 8,4 % случаев. Данные различия были статистически значимыми ($\chi^2 = 7,5$; $p = 0,01$). Значение OR = 4,5 (95 %CI:1,53–13,11) указывает на существенное увеличение риска развития заболевания, что свидетельствует о возможной роли генотипа A/A в формировании ранних воспалительных проявлений розацеа, см. таб. 3.

Учитывая изложенное, для первой стадии заболевания характерно статистически значимое увеличение частоты аллеля A и генотипа A/A,

что может указывать на участие данного генетического варианта в инициировании воспалительного процесса при розацеа.

При анализе распределения аллелей у пациентов со второй стадией заболевания выявлена тенденция к увеличению частоты аллеля А, однако статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой отсутствовали. Частота Т-аллеля составила 67,3 %, тогда как в контрольной группе – 75,3 % ($\chi^2 = 2,2$; $p = 0,31$; OR = 0,7; 95 % CI:0,4–1,13). Полученные данные свидетельствуют о снижении распространённости данного аллеля у пациентов, однако статистическая значимость различий не подтверждена. Частота аллеля А у пациентов второй стадии составила 32,7 %, что несколько выше по сравнению с контрольной группой (24,7 %), однако выявленные различия не достигли статистической значимости ($\chi^2 = 2,2$; $p = 0,31$; OR = 1,5; 95 % CI:0,88–2,48).

Таблица 4

Разница в частоте аллелей и генотипов полиморфизма rs4073 гена IL8 в подгруппе пациентов второй стадии с розацеа и контрольной группы

Аллели и генотипы	Количество аллелей и генотипов		χ2	p	RR	OR	95 %CI
	2-стадия	Контрольная группа					
	%	%					
T	67,3	75,3	2,2	0,31	0,9	0,7	0,4–1,13
A	32,7	24,7	2,2	0,31	1,1	1,5	0,88–2,48
T/T	49,1	58,9	1,4	0,44	0,8	0,7	0,34–1,31
T/A	36,4	32,6	0,2	0,77	1,1	1,2	0,59–2,37
A/A	14,5	8,4	1,4	0,44	1,7	1,9	0,66–5,19

Анализ генотипов показал, что генотип Т/Т выявлялся у пациентов второй стадии в 49,1 % случаев, тогда как в контрольной группе - в 58,9 % случаев ($\chi^2 = 1,4$; $p = 0,44$; OR = 0,7; 95 % CI:0,34–1,31). Гетерозиготный генотип Т/А встречался в 36,4 % случаев у пациентов и в 32,6 % случаев в контрольной группе ($\chi^2 = 0,2$; $p = 0,77$; OR = 1,2; 95 % CI:0,59–2,37), что свидетельствует об отсутствии достоверной ассоциации. Частота генотипа А/А у пациентов второй стадии составила 14,5 %, что превышает аналогичный показатель контрольной группы (8,4 %), однако различия также не достигли статистической значимости ($\chi^2 = 1,4$; $p = 0,44$; OR = 1,9; 95 % CI:0,66–5,19), данные см. в табл. 4.

Исходя из этого, для второй стадии розацеа характерна лишь тенденция к увеличению частоты аллеля А и генотипов, содержащих данный аллель, однако статистически значимые ассоциации не выявлены.

Таблица 5

Разница в частоте аллелей и генотипов полиморфизма rs4073 гена IL8 в подгруппе пациентов третьей стадии с розацеа и контрольной группы

Аллели и генотипы	Количество аллелей и генотипов		χ2	p	RR	OR	95 %CI
	3-стадия	Контрольная группа					
	%	%					
T	63,9	75,3	2,0	0,29	0,8	0,6	0,27–1,23
A	36,1	24,7	2,0	0,29	1,2	1,7	0,81–3,64
T/T	33,3	58,9	4,0	0,10	0,6	0,3	0,12–0,98
T/A	61,1	32,6	5,3	0,08	1,9	3,2	1,19–8,87
A/A	5,6	8,4	0,2	0,73	0,7	0,6	0,08–5,37

При анализе пациентов с третьей стадией (табл. 5) заболевания также отмечена тенденция к повышенной частоте аллеля А, однако статистически значимых различий между группами выявлено не было. Частота Т-аллеля составила 63,9 %, тогда как в контрольной группе данный показатель достигал 75,3 % ($\chi^2 = 2,0$; $p = 0,29$; OR = 0,6; 95 %CI:0,27–1,23). Частота аллеля А

у пациентов третьей стадии составила 36,1 %, что превышает показатель контрольной группы (24,7 %), однако статистически значимые различия отсутствовали ($\chi^2 = 2,0$; $p = 0,29$; OR = 1,7; 95 %CI: 0,81–3,64).

Анализ генотипов показал, что генотип T/T встречался у пациентов третьей стадии в 33,3 % случаев, тогда как в контрольной группе - в 58,9 % случаев ($\chi^2 = 4,0$; $p = 0,10$; OR = 0,3; 95 %CI:0,12–0,98), что указывает на выраженную тенденцию к снижению частоты данного генотипа при более тяжёлых формах заболевания. Наиболее интересные изменения наблюдались для гетерозиготного генотипа T/A, который выявлялся у пациентов третьей стадии в 61,1 % случаев, тогда как в контрольной группе - лишь в 32,6 % случаев ($\chi^2 = 5,3$; $p = 0,08$). Значение OR = 3,2 (95 %CI:1,19–8,87) указывает на возможное увеличение риска развития более тяжёлых форм заболевания у носителей данного генотипа. Частота генотипа A/A у пациентов третьей стадии составила 5,6 %, что сопоставимо с контрольной группой (8,4 %) ($\chi^2 = 0,2$; $p = 0,73$; OR = 0,6; 95 % CI 0,08–5,37).

Из этого следует, для третьей стадии розацеа характерно повышение частоты гетерозиготного генотипа T/A, что может свидетельствовать о его возможной роли в прогрессировании заболевания.

Проведённый стадийный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма T251A (rs4073) гена IL8 показал, что наиболее выраженные генетические различия наблюдаются на ранних этапах заболевания, где статистически значимо увеличивается частота аллеля A и генотипа A/A. По мере прогрессирования заболевания статистическая значимость различий уменьшается, однако сохраняется тенденция к повышенной частоте аллеля A и генотипов, содержащих данный вариант, что может отражать участие IL-8-опосредованных механизмов воспаления в патогенезе розацеа. Учитывая роль IL-8 как ключевого медиатора нейтрофильного воспаления и ангиогенеза, выявленные генетические тенденции могут указывать на участие полиморфизма rs4073 в формировании воспалительного и сосудистого компонентов заболевания.

Межстадийный анализ не выявил статистически значимых различий в распределении аллелей и генотипов полиморфизма T251A (rs4073) гена IL8 между клиническими стадиями розацеа. Однако наблюдается тенденция к увеличению доли гетерозиготного генотипа T/A при более тяжёлых стадиях заболевания, что может отражать возможное участие данного варианта в механизмах прогрессирования воспалительного процесса при розацеа.

Проведённый анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма T251A (rs4073) гена IL8 выявил тенденцию к увеличению частоты аллеля A и генотипов, содержащих данный аллель, у пациентов с розацеа по сравнению с условно здоровыми лицами. Установлено, что наличие аллеля A ассоциировано с повышением риска развития заболевания (RR = 1,2; OR = 1,7; 95 % CI:1,11–2,66), тогда как гомозиготный генотип A/A характеризуется ещё более выраженной ассоциацией и может сопровождаться увеличением вероятности развития розацеа приблизительно в 2 раза (RR = 2,0; OR = 2,1; 95 %CI:0,89–5,21). В то же время аллель T и генотип T/T демонстрируют тенденцию к протективному эффекту (RR = 0,8; OR = 0,6), что свидетельствует о возможной защитной роли данного варианта в отношении формирования воспалительного фенотипа заболевания. Полученные данные позволяют предположить, что полиморфизм T251A (rs4073) гена IL8 может участвовать в формировании индивидуальной генетической предрасположенности к розацеа за счёт модификации воспалительных и ангиогенных механизмов, опосредованных IL-8. Повышение частоты генотипов, содержащих аллель A, вероятно связано с усилением экспрессии IL-8, что способствует активации нейтрофильного воспаления, усилению ангиогенеза и поддержанию хронического воспалительного процесса в коже.

Таким образом, полиморфизм rs4073 гена IL8 может рассматриваться как потенциальный прогностический молекулярно-генетический маркер воспалительно-сосудистого фенотипа розацеа узбекской национальности. Наблюдаемая динамика распределения генотипов и тенденция к увеличению частоты аллеля A у пациентов с более выраженными клиническими проявлениями заболевания позволяют говорить о возможном генотип-зависимом прогрессировании розацеа, при котором генетические вариации в гене IL8 способны модифицировать интенсивность воспалительного ответа и тяжесть клинического течения заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУР

1. Amoras EDSG, de Brito WB, Queiroz MAF, Conde SRSDS, Cayres Vallinoto IMV, Ishak R, Vallinoto ACR. The Genetic Profile and Serum Level of IL-8 Are Associated with Chronic Hepatitis B and C Virus Infection. Biomolecules. 2021 Nov 10;11(11):1664. doi: 10.3390/biom11111664

2. Andia DC, de Oliveira NF, Letra AM, Nociti FH Jr, Line SR, de Souza AP. Interleukin-8 gene promoter polymorphism (rs4073) may contribute to chronic periodontitis. J Periodontol. 2011 Jun;82(6):893-9. doi: 10.1902/jop.2010.100513. Epub 2010 Nov 23
3. Garcia MJ, Beall AL, Morales MS, Beatty NJ, Palmer SA, Jhala M, Drmanovic A, Priest S, Zhang Y , Yang R, Arellano K, Penn JS, Padovani-Claudio DA. IL-8 receptor signaling as a novel target for angiogenic retinopathies. Angiogenesis. 2025 Nov 1;29(1):2. doi: 10.1007/s10456-025-10015-7
4. Han T, Liang T, Liu R, Quan Y. The association between interleukin-8 gene polymorphism and the risk of sepsis in older adults. J Orthop Surg Res. 2024 Nov 28;19(1):804. doi: 10.1186/s13018-024-05296-5
5. Moghimi M, Dastgheib SA, Heiranizadeh N, Zare M, Sheikhpour E, Neamatzadeh H. ASSOCIATION OF IL-8 -251T > A (RS4073) Polymorphism With Susceptibility To Gastric Cancer: A Systematic Review And Meta-Analysis Based On 33 Case-Control Studies. Arq Gastroenterol. 2020 Jan-Mar;57(1):91-99. doi: 10.1590/S0004-2803.202000000-16;
6. Thomsen AK, Krogh Nielsen M, Liisborg C, Sørensen TL. Interleukin-8 Promoter Polymorphism -251 A/T and Treatment Response in Neovascular Age-related Macular Degeneration. Clin Ophthalmol. 2024 Feb 21;18:537-543. doi: 10.2147/OPTH.S448794
7. Tsai CW, Chang WS, Yueh TC, Wang YC, Chin YT, Yang MD, Hung YC, Mong MC, Yang YC, Gu J, Bau DT. The Significant Impacts of Interleukin-8 Genotypes on the Risk of Colorectal Cancer in Taiwan. Cancers (Basel). 2023 Oct 10;15(20):4921. doi: 10.3390/cancers15204921;
8. Watrowski R, Schuster E, Hofstetter G, Fischer MB, Mahner S, Van Gorp T, Polterauer S, Zeillinger R, Obermayr E. Association of Four Interleukin-8 Polymorphisms (-251 A > T, +781 C > T, +1633 C > T, +2767 A > T) with Ovarian Cancer Risk: Focus on Menopausal Status and Endometriosis-Related Subtypes. Biomedicines. 2024 Jan 30;12(2):321. doi: 10.3390/biomedicines12020321

УДК: 616.529.1-03-07-085

ВОПРОСЫ ГЕННОЙ И КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ВРОЖДЕННОГО БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА

А.Б. РАХМАТОВ

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

ХУЛОСА

А.Б.Рахматовнинг «Тугма буллез эпидермолизнинг ген ва хужайра терапияси масалалари» маколасига

Тугма дистрофик шаклдаги буллез эпидермолиз (БЭ)нинг ген ва хужайра терапияси масалалари куриб чикилади. Ушбу касаллик COL7A1 генининг функцияси йуколиши билан боглик булган иккиаллелли мутациялар натижасида пайдо булади, у эса уз навбатида VII турдаги коллагенни кодлайди. Шу максадда нормал генни махсус вирус оркали юбориб, VII коллагенни кайта тиклаш имкони хакида суз юритилади. Хозирги кунда клиник амалиетда ташки куллаш учун ген терапевтик препарати (Beremagene geperpavec, B-VEC) ишлатилмокда, у С7 синтезини тиклашга кодир. Дистрофик БЭ билан касалланган беморларда ген ва хужайра терапиясининг барча истикболлари кайд этилган.

Калит сузлар: тугма буллез эпидермолиз, дистрофик шакл, диагностика, даволаш, ген инженерлиги препаратлари.

SUMMARY

A.B.Rakhmatov «Issues of gene and cell therapy for congenital bullous epidermolysis»

The article discusses the issues of gene and cell therapy for the dystrophic form of congenital bullous epidermolysis (EB), which arises due to biallelic loss-of-function mutations in the COL7A1 gene encoding type VII collfgen. The paper describes the possibility of delivering the normal gene using a viral vector to restore VII collagen. Currently, a gene therapy product for topical application – Beremagene geperpavec (B-VEC) – is used in clinical practice, and it is capabie of restoring C7 synthesis. All prospects for the use of gene and cell therapy in patients with dystrophic form of EB are noted.

Key words: congenital bullous epidermolysis, dystrophic form, diagnosis, treatment, gene therapy products.

РЕЗЮМЕ

Статьи А.Б.Рахматова «Вопросы генной и клеточной терапии врожденного буллезного эпидермолиза»

Рассматриваются вопросы генной и клеточной терапии дистрофической формы врожденного буллезного эпидермолиза (ВБЭ), возникновение которой связана с биаллельными вариантами мутаций с потерей функции в гене COL7A1, кодирующих коллаген VII типа. С этой целью возможно использование экзогенного полноразмерного гена дикого типа путем трансдукции последнего. В настоящее время в клинической практике используется генный продукт для наружного использования (Beremagene geperpavec, B-VEC), который способен восстанавливать синтез С7. Отмечены все перспективы использования генной и клеточной терапии у больных с дистрофической формой ВБЭ.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма, диагностика, лечение, генные препараты.

Проблема орфанных заболеваний является актуальной во всем мире, так как число больных неукоснительно увеличивается, а во многих случаях эффективных методов терапии не существует [1,16]. Все сказанное имеет отношение и к врожденному буллезному эпидермолизу (ВБЭ), клинические формы которого имеют свои особенности и, самое главное, определяют тяжесть течение генодерматоза [1]. В первую очередь, речь идет о дистрофической форме ВБЭ, возникновение которой связано с нарушениями в гене COL7A1, а клинические проявления характеризуются наиболее выраженными поражения кожных покровов, возникновением различных осложнений со стороны внутренних органов (образование стриктур пищевода, прямой кишки, развитие псевдосиндактилий и др.) [1].

В связи с этим в первую очередь начались разработки генной терапии именно для больных с дистрофической формой ВБЭ с участием полноразмерной кДНК COL7A1 [2,3,10]. Проведенные доклинические исследования на иммунодефицитных животных показали, что использование кДНК дикого типа кератиноцитов и фибробластов безопасно и вызывает продукцию коллагена VII типа, так необходимого при дистрофической форме ВБЭ [12]. Полученные данные позволили в дальнейшем использовать данную технологию уже среди самих больных ВБЭ [14]. Таким образом были созданы кожные эквиваленты, одним из которых получил статус орфанного препарата от FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) и EMA (Европейское агентство по лекарственным средствам), которые должны быть внедрены повсеместно в клиническую практику [10].

Первым генным продуктом стал препарат «B-VEC», разработанный для наружного применения (in vivo), где был использован нереплицирующий вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ-1), который несет копии гена COL7A1 [8, 9]. S.V.Guide et al. [8] представили материалы III фазы клинического испытания указанного наружного средства у больных с ВБЭ дистрофической формой и было отмечена полная эпителизация у 67 % ран, обработанных препаратом «B-VEC», причем данное средство может использоваться неоднократного. Проведенные исследования указали, что имеется существенный прорыв в плане лечения дистрофической формы ВБЭ, что позволяет значительно повысить качество жизни данных пациентов [5].

Существуют и другие технологии, например, генная заместительная терапия, при которой происходит замещение в клетках кожи мутантного аллеля гена на экзогенный полноразмерный ген дикого типа путем трансдукции последнего. Эта методика предусматривает выделение из биоптата кожи самого больного кератиноцитов, которые в последующем культивируются и с помощью специальных манипуляций трансформируются в генно-модифицированные клетки, содержащие COL7A1. Указанные клетки в последующем возвращаются интрадермальными инъекциями [19].

Следует указать, что в качестве доставки генно-модифицированных клеток используются в основном ретровирусы (RVs), лентивирусы (LVs) и герпесвирусы (HSVs) [6]. Вирусы простого герпеса (ВПГ) представляют собой ДНК-вирусы, обладающие высокой способностью к упаковке и трансдукции как делящихся, так и покоящихся клеток, по сравнению с LVs и RVs, а также высоким профилем безопасности, почему и они используются в методах генной терапии in vivo [6,13]. Единственным недостатком является тот факт, что они могут оставаться в циркулярной эписомальной форме в ядре, которое приводит к снижению длительности терапевтического эффекта.

Необходимо подчеркнуть, что в разработке генной заместительной терапии в настоящее время являются следующие направления: создание трансгенных эпидермальных трансплантантов, содержащих кератиноциты; поиск методов стабилизации численности кератиноцитов в аутологичных кожных эквивалентах больных с дистрофической формой ВБЭ; разработка методов продления функционирования трансплантантов, а также создание продуктов генной заместительной терапии для местного использования [10,18].

Необходимо отметить, что указанные стратегии замещения генов ex vivo рассматриваются как наиболее продвинутые, этот подход имеет свои слабые стороны и недостатки, в частности,

инвазивность при взятии биопсий (многократные), приходится проводить травматичные манипуляции для подготовки раневого ложа, что является необходимым для успешного приживления трансплантанта [6]. Кроме того, всегда существует риск развития инфицирования эрозий, а также возможность встраивания в геном клетки может приводить к развитию канцерогенеза [4], а также риск возникновения аутоиммунного буллезного эпидермолиза у больных без остаточной продукции коллагена VII типа [15].

Следует указать, что самой успешной разработкой генной заместительной терапии является Beremagene geperpavec (B-VEC), генный продукт для наружного применения, который способен восстанавливать синтез коллагена VII типа в коже больных дистрофической формой ВБЭ [8,9]. Этот генный продукт полностью лишен риска инсерционного онкогенеза. Средство B-VEC применяется в виде геля, что не требует госпитализации пациента, предварительной анестезии очагов и инвазивных хирургических вмешательств [9]. Функциональный COL7A1 непосредственно доставляется в клетки эпидермиса, где внедряется в ядро и генерирует транскрипты COL7A1 и выработку белка VII типа. Использованный ВПГ-1 не способен к репликации и встраиванию в геном клетки, ввиду чего данное средство можно использовать многократно. Результаты проведенных исследований отметили, что через 6 месяцев полное заживление эрозивных образований было отмечено у 67 % больных, в то время как в группе сравнения (плацебо) данный показатель составлял 22 %. Исходя из это, указанное наружное средство (B-VEC) получило лицензию (FDA) для клинического использования у больных ВБЭ [10]. Необходимо отметить очень важный момент, связанный с использованием B-VEC, указанный препарат могут принимать пациенты, имеющие остаточную продукцию C7 и отсутствием антител к белковому продукту терапии, так как в противном случае могут возникнуть серьезные иммунные реакции [16].

Благодаря развитию генных технологий, знаниям молекулярных механизмов развития ВБЭ и возможностям получения клеточных культур достигнуты значительные успехи в лечении данного генодерматоза. Большим прорывом считается выделение и изучение способности RVs-векторов интегрировать в геном клеток, что в дальнейшем позволит синтезировать белок C7. Кроме того, весьма перспективным является проект GENEGRAFT, когда используются аутологичные кератиноциты кожи пациентов, трансдуцированных ex vivo полноразмерной кДНК COL7A1 [7,11].

Наряду с положительными сторонами генной терапии, имеются и серьезные недостатки, такие как необходимость проведения биопсий, санация раневого ложа для успешного приживления трансплантата, системная анестезия и др. Для устранения указанных недостатков и был разработан продукт B-VEC на основе COL7A1, когда ВПГ-1 доставляет напрямую COL7A1. Было отмечено, что ВПГ-1 не способен встраиваться в геном клетки, на этом основании возможно использование продукта B-VEC многократно уже с раннего детского возраста. Наружное применение B-VEC на эрозии и пузыри исключает все вышеуказанные побочные явления [6,17]. Конечно, что нельзя ограничиваться только наружной терапией, понимая патогенез дистрофической формы ВБЭ и работа в данном направлении продолжается. Все применяемые или разрабатываемые средства генной терапии дистрофической формы ВБЭ должны исключать вероятность развития аутоиммунных реакций.

Таким образом, для больных дистрофической формой ВБЭ имеются ряд эффективных методов генной терапии, которые постоянно модифицируются с целью минимизации побочных явлений, повышения эффективности, что значительно повысит качество жизни пациентов. Любая эпителизация очагов поражений воспринимается пациентами и их окружающими положительным и обнадеживающим эффектом, что мотивирует все центра, занимающиеся разработкой генной терапии данного генодерматоза, для дальнейших исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буллезный эпидермолиз. Под ред.Дж.-Д. Файна и Х.Хинтнера. Москва: Практика. 2014. 358с.
2. Зорина А.И., Зорин В.Л., Копнин П.Б., Исаев А.А. Актуальный статус биомедицинских продуктов для генной и клеточной терапии рецессивного дистрофического буллезного эпидермолиза. Клиническая дерматология и венерология. 2025; 24(4):395-402.
3. Abdul-Wahab A, Qasim W, VcGrath JA. Gene therapies for inherited skin disorders. Semin Cutan Med Surg. 2014;33(2):83-90.
4. Bushman FD. Retroviral insertional mutagenesis in human: evidence for four genetic mechanisms promoting expansion of cell clones. Mol Ther. 2020;28(2):352-356.
5. Cohn HI, Teng JM. Advancement in management of epidermolysis bullosa. Curr Opin Pediatr. 2016;28(4):507-516.

De Rosa L, Latella MC, Seconetti AS. Toward combined cell and gene therapy for genodermatoses. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2020;12(5):a035667.
6. Gaucher S, Lwin SM, Titeux M. EBGene trial: patients preselection outcomes for the European GENEGRAFTex vivo phase I/II gene therapy trial for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Brit J Dermatol. 2020;182(3):794-797.
7. Guide SV, Gozalez ME, Bagsi S. Trial of Beremagene Geperpavec for dystrophic epidermolysis bullosa. N Engl J Med. 2022;387(24):2211-2219.
8. Gurevich I, Agarwal P, Zhang P. In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase I and 2 trial. Nat Med. 2022; 28(4):780-799.
9. Hou PC, del Agua N, Lwin SM. Innovations in the treatment of dystrophic epidermolysis bullusa: current landscape and prospects. Ther Clin Risk Manag. 2023; 14(10:455-473.
10. Hovnanian A. and GENEGRAFT partners. Phase I/II ex vivo gene therapy clinical trial for recessive dystrophic epidermolysis bullosa using skin equivalent grafts genetically corrected with a COL7A1-encoding SIN retroviral vector (GENEGRAFT). Hum Gen Ther Clin. 2014; 25:65-66.
11. Lwin SM, Syed F, Di WL. Safety and early efficacy outcomes for lentiviral fibroblast gene therapy in recrssive dystrophic epidrmolysis bullosa. JCI Insight. 2019;4(11)_:126243.
12. Marconi P, Argnani R, Berto E. HSV as a vector in vaccine development and gene therapy. Hum Vaccin. 2008;4(2):91-105.
13. Marinkovich MP, Tang JY. Gene therapy for epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol. 2019; 139:1221-1226.
Pendaries V, Gasc G, Titeux M. Immune reactivity to type VII collagen: implications for gene therapy of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Gene Ther. 2010; 17 (7):930-937.
14. Prodinger C. Epidermolysis bullosa: advances in research and treatment. Exp Dermatol. 2019; 28 (10):1176-1189.
15. Siprashvili Z, Nguyen NT, Gorell ES. Safety and wound outcomes following genetically corrected autologous epidermal grafts in patients with recessive dystrophyc erpidermolasis bullosa. JAMA. 2016; 316 (17):1808-1817.
16. So JY, Nazaroff J, Iwummadu CV. Long-term safety of gene-corrected autologous keratinocyte grafts for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Orphaner J Rare Dis. 2022; 17 (1):377.
17. Subramaniam KS, Antoniou MN, McGrath JA. The potential of gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Brit J Dermatol. 2022;184(4):609-619.

УДК:616.972-07:614.2

ЗАХМНИ АНИҚЛАШДА ЁНДОШ МУТАХАССИСЛАРНИНГ РОЛИ

САБИРОВ У.Ю., ЭШБОЕВ Э.Х., ФАТТАХОВ Б.Ш.

Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва госметология илмий-амалий тиббиёт маркази

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ УЗКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ В ВЫЯВЛЕНИИ СИФИЛИСА

Сабиров У.Ю., Эшбоев Э.Х., Фаттахов Б.Ш.

В работе проводился анализ эпидемиологическое состояния сифилиса в Республике Узбекистан и роль его выявления среди узких специалистов

Ключевые слова: сифилис, акушер гинеколог, уролог.

SUMMARY

THE ROLE OF NARROW SPECIALISTS IN SYPHILIS DETECTION

Sabirov U.Yu., Eshboev E.Kh., B.Sh. Fattakhov

The study analyzed the epidemiological state of syphilis in the Republic of Uzbekistan and the role of its detection among narrow specialist

Keywords: syphilis, gynecologist, urologist

ХУЛОСА

ЗАХМНИ АНИҚЛАШДА ЁНДОШ МУТАХАССИСЛАРНИНГ РОЛИ

Сабиров У.Ю., Эшбоев Э.Х., Фаттахов Б.Ш.

Ушбу мақолада Ўзбекистон Республикасида захмнинг эпидемиологик ҳолати ва ёндош мутахассислар томонидан унинг аниқланишдаги роли таҳлили келтирилган.

Калит сўзлар: захм, акушер гинеколог, уролог.

Захм фақат инсониятга тегишли бўлган касаллик бўлиб, у билан ҳайвонлар касалланмайди. Шунинг учун ҳам касаллик манбаи бемор одам ҳисобланади (1,2).

Захм аксарият ҳолларда (99 %) жинсий йўл билан юқади. Кўпроқ енгил табиатли, навқирон ёшдагилар (25–35 ёш) билиб-билмай босган қинғир ишлари туфайли касалликни юқтириб оладилар (3).

Маҳаллий аҳолининг менталитетидан маълумки, уятли ишлар туфайли захмга чалинган эркак ёки аёллар аксарият ҳолларда ўз вақтида шифокорга мурожаат қилмайди. Аксинча, мутахассис бўлмаган танишига дардини айтади ёки ўзини ўзи даволашга ҳаракат қилади. Республикамизда 70–80 % холларда захмнинг кеч аниқланиши юқорида таъкидланган муаммолар билан боғлиқ (4).

Аммо бу масалалар ечимини топиш учун ёндош мутахассислар томонидан захмни фаол аниқлаш мониторинги тизимли равишда амалиётга жорий қилинганига кўп бўлган.

Биз ушбу мақоламиз орқали захмни аниқлашда ёндош мутахассисларнинг ролини ўрганишни мақсад қилиб қўйдик.

Одатда, захм тўғрисида статистик маълумотлар жамланаётганда захм касаллигини фаол аниқланиши деган ибора кўп ишлатилади. Фаол аниқланиш иборасининг таркибига: захм беморлари жинсий мулоқотдорлари орасидан, акушер-гинекологлар томонидан, урологлар томонидан, касалхоналарда даволанаётган беморлар орасидан, донорлар текширувида, поликлиникаларнинг даврий тиббий кўрикларида ва бошқа профилактик кўрикларда аниқланган беморлар киради. Айтиш жоизки, ушбу кўрикларнинг деярли ҳаммасида мурожаат қилганларнинг барчасининг (18 ёшдан юқори) қони серологик текширилади. Демак, захмнинг аниқланиш даражаси серологик лаборант ва шифокорларнинг билим тажрибасига боғлиқ бўлади.

2023 йили Республикамизда жами фаол аниқланган захмга чалинган беморларнинг сони – 2876 нафар бўлиб, у 88,7 %ни ташкил қилди. Сурхондарё, Фарғона вилоятлари ҳамда Тошкент шаҳрида фаол аниқланиш даражаси 99,1–100 % га етган. Аксинча, Жиззах, Қашқадарё ва Наманган вилоятларида бу кўрсаткич 61,2–63,8 % атрофида бўлган холос. Хоразм вилояти ва Қорақалпоғистон Республикасида захм беморлари жинсий мулоқотда бўлганлар орасидан фаол аниқланиш (18,7–19,1 %)ни ташкил қилган. Аксинча, Сирдарё вилоятида эса – 4,0 % бўлгани энг катта камчиликлардан биридир. Жинсий мулоқотда бўлганлар орасида олиб борилган тадқиқотлар ишончлироқ бўлишини таъминлаш мақсадида, биз сўнгги беш йиллик маълумотларга назар солдик. Дарҳақиқат, бу кўрсаткичнинг энг юқориси 24,4 %, энг паст даражаси 2023 йилда 19,7 %ни ташкил қилган. Демак, бу кўрсаткич йилдан-йилга камайяпти.

Акушер-гинекологлар томонидан захмнинг фаол аниқланиши энг кам кўрсаткичи Қашқадарё, Бухоро ва Сирдарё вилоятларига (2,0; 4,.0; 2,0 %), аксинча, захмнинг акушер-гинекологлар томонидан энг кўп аниқланиши Қорақалпоғистон Республикаси (16,4 %), Хоразм (11,2 %) ва Тошкент вилоятига (11,1 %) тўғри келади. Захмнинг акушер-гинекологлар томонидан (2019–2024 йй.) аниқланиш даражаси ҳам 13,4 % дан – 7,8 % гача камайган.

Дерматовенерология хизматининг фаол ишлашида иккинчи ёндош мутахассис бўлмиш – урологларнинг ёрдами каттадир. Лекин, айтиш жоизки, Бухоро, Жиззах, Қашқадарё, Фарғона ва Навоий вилоятлари урологлари томонидан йил давомида бironта ҳам захм касаллиги аниқланмаганлиги жуда ачинарли ҳолдир. Хоразм ва Сирдарё вилояти урологлари бор-йўғи биттадан захм аниқлашган холос. Самарқанд (8,0 %) ва Наманган (6,4 %) вилоятлари урологлари бирмунча фаол иш олиб боришган.

Соматик (терапевтик, жарроҳлик, психоневрологик ва б.) шифохоналарда турли хил касалликлар билан даволанаётган беморлар зардобини захмга серологик текшириш қатор буйруқлар асосида қонун доирасида олиб борилади. Бу услуб аҳоли орасидан, айниқса, касалликнинг яширин шаклларини аниқлашда катта аҳамиятга эга.

Республика бўйича касалхоналарда даволанган беморларни захмга текшириш 2023 йилда – 96,3 % ни ташкил қилган. Жами 1 934 366 нафар беморларнинг 1 862 069 нафарини текшириш жараёнида 351 нафарида захм аниқланган. Айниқса, Навоий (20,0 %), Наманган (19,7 %), Тошкент (16,3 %) вилоятлари, Тошкент шаҳрида (19,2 %) ва Қорақалпоғистон Республикасида (18,7 %) захм аниқланиш даражаси Бухоро (2,6 %), Қашқадарё (1,0 %), Сирдарё (4,1 %) ва Хоразм (3,9 %) вилоятларига нисбатан анча юқоридир. Соматик стационарларда даволанган беморлардан захмнинг аниқланиши сўнгги беш йил ичида 12,2 %дан 16,9 % га ош-

ган. Бу ҳолат аҳоли орасида касалликнинг кеч аниқланаётганлигидан далолат беради.

Қон топширувчи донорларни захмга текшириш Республикамизнинг гемотология хизмати ходимлари томонидан яхши ва сифатли даражада йўлга қўйилган ҳисобланади. Аммо, бу соҳада иш олиб борилиши барча вилоятларда бир хил деб бўлмайди. Эътиборлиси шундаки, дерматовенерологиянинг барча жабҳаларида энг охири бўлган Сирдарё вилоятида барча фаол аниқланган беморларнинг 56 % (28 та) донорлик хизмати ходимлари томонидан аниқланган.

Ушбу маълумотларда кўриниб турибдики, Сирдарё вилоятида ҳар икки бемордан бири донорлар ҳиссасига тўғри келади. Демак, Сирдарё вилоятида захмни аниқлаш борасида қатор камчиликлар мавжуд. Аниқроғи, бу соҳада олиб борилаётган ишларни қониқарли дейиш қийин.

Сурхондарё (20,1 %), Андижон (19,6 %), Навоий (17,0 %), Бухоро (17,1 %) ва Хоразм (14,5 %) вилоятларида донорлик хизмати лабораторияларида аниқланган беморлар сони Республика кўрсаткичидан (13,8 %) юқори.

Дарҳақиқат, тан олиш лозимки, қон топширувчи донорларни гепатит С, ОИВ ва захмга тизимли равишда текшириш ҳақиқатан ҳам яхши йўлга қўйилган. Бу лабораторияларда мутахассисларнинг билим савияси, ўз вақтида малакасини ошириши, лабораторияларнинг жиҳоз ва аппаратуралар билан таъминланганлиги ва реактивлар билан таъминоти юқори даражада. Лекин таъкидлаш жоизки, Қашқадарё (1,9 %) вилояти, Қорақалпоғистон Республикаси (2,9 %) ва Тошкент шаҳрида (6,6 %) донорлар орасидан захмни аниқлаш жуда паст.

Поликлиникалардаги даврий тиббий кўрикларга мурожаат қилган шахслар ичидан захмни аниқлаш ҳам барча вилоятларда турлича. Энг паст кўрсаткич эса Бухоро (0,8) вилоятига тўғри келади. Аксинча, Андижон (28,4 %), Фарғона (33,8 %) ва Сурхондарё (23,9 %) вилоятларида Республика кўрсаткичларидан (14,5 %) юқори. Аммо Хоразм (1,3 %), Қашқадарё (4,8 %) вилоятлари ва Тошкент шаҳрида (5,0 %) даврий тиббий кўрикларда захмни аниқлаш анча паст даражада. Бу жойда ҳам Республика кўрсаткичи сўнгги беш йил ичида 12,2 % дан 20,8 % га кўтарилган.

Бошқа профилактик кўрикларда захмни аниқлашнинг энг юқори даражаси (57,3 %) Бухоро вилоятида қайд қилинган бўлиб, Сурхондарё (2,1 %) ва Фарғона вилоятида (3,2 %) аксинча, Республика кўрсаткичидан (16,4 %) ҳам бир неча баравар паст даражада қайд қилинган.

Шундай қилиб, Республика ҳудудларида 2023 йил давомида ёндош мутахассислар томонидан захм касаллигининг фаол аниқланиши кўрсаткичларини таҳлил қилишдан маълум бўлдики, бу соҳада ҳали қатор камчиликлар мавжуд. Уларни бартараф қилиш учун аввалambор, статистик маълумотларни тўғри қайд қилишни йўлга қўйишимиз лозим. Айниқса, йилдан-йилга соматик касалхоналарда, поликлиникалардаги даврий тиббий кўрикларда, бошқа профилактик кўрикларда, қолаверса, донорлар орасида захм аниқланишининг ортиб бориши аҳоли орасида касаллик яширин шаклининг кўпайиб бораётганлигидан далолат беради.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. Арифов С.С. – Захм. – Тошкент, 2001. – 131 б.
2. Сифилис: феномен, эволюция, иновация. Дмитриев Г.А., Доля О.В., Василенко Т.И. Москва: – Издательство Бином, – 2010. – 256 с.
3. Ташкенбаева У.А. Клинико-эпидемиологические закономерности сифилиса и прогнозирование заболеваемости методом математического моделирования: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. – Т., 2002. – 18 с.
4. Юлдашев К.А., Курбанова Н.К., Юлдашев К.К. Захм касаллиги. – Тошкент: Yoshlar nashriyoti uyi, 2021. – 368 б.

УДК: 616.5-002.73-02-036.22(575.122+575.121+575.21)

АНДИЖОН, ФАРҒОНА ВА НАМАНГАН ВИЛОЯТЛАРИДА ПАЙДО БЎЛГАН ЛЕПРА КАСАЛЛИГИНИНГ ЎЧОҚЛАРИ БАЁНИ

Э.Х. ЭШБОЕВ

«Республика иқтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази»

РЕЗЮМЕ

ОПИСАНИЕ ОЧАГОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕПРОЙ, ПОЯВИВШИХСЯ В АНДИЖАНСКОЙ, ФЕРГАНСКОЙ И НАМАНГАНСКОЙ ОБЛАСТЯХ

Э.Х.Эшбоев

В данной статье ретроспективно проанализированы очаги лепры, возникшие на территории Андижанской, Ферганской и Наманганской областей. В процесс анализа были включены данные с 1931 по 2024 год.

Ключевые слова: лепра, эпидемиология, ретроспективный анализ, очаги лепры

SUMMARY

DESCRIPTION OF LEPROSY DISEASE FOCI THAT APPEARED IN ANDIJAN, FERGANA, AND NAMANGAN REGIONS

Eshboev E.Kh.

In this article, leprosy foci that emerged in the territories of Andijan, Fergana, and Namangan regions were retrospectively analyzed. Data from 1931 to 2024 were included in the analysis process.

Keywords: leprosy, epidemiology, retrospective analysis, leprosy foci

ХУЛОСА

АНДИЖОН, ФАРҒОНА ВА НАМАНГАН ВИЛОЯТЛАРИДА ПАЙДО БЎЛГАН ЛЕПРА КАСАЛЛИГИНИНГ ЎЧОҚЛАРИ БАЁНИ.

Э.Х.Эшбоев

Ушбу мақолада Андижон, Фарғона ва Наманган вилояти худудларида пайдо бўлган мохов касаллигининг ўчоқлари ретроспектив тахлил қилинган. Тахлил қилиш жараёнига 1931 йилдан то 2024 чи йилгача бўлган малумотлар киритилган.

Калит сўзлар: мохов, эпидемиология, ретроспектив тахлил, моховнинг ўчоқлари.

Муаммонинг долзарблиги. Лепра касаллиги (Ганзен касаллиги) – сурункали умумлашган юқумли касаллик. Касалликнинг қўзғатувиси Mycobacterium leprae . Касаллик тери, периферик асаб толаларини, юқори нафас олиш органларининг шиллиқ қаватларини, кўриш органларини зарарландиради. Касалликнинг номақбул жисмоний оқибатларидан ташқари, мохов билан касалланган одамлар ҳам стигма ва камситишларга дуч келишади. Бироқ, моховни даволаш мумкин ва касалликнинг дастлабки босқичларида олиб борилган даволаниш ногиронликнинг олдини олади. Лепра касаллигининг қўзғатувчиси Mycobacterium leprae (M.leprae), 1873 йили норвегия шифокори Г.А. Гансен томонидан топилган. M.leprae таёқча шаклида бўлиб, учлари юмалоқ, 1–7 мк хажмга, 0,2–0,5 мк диаметрга эга, кўндаланг бўлиниш йўли билан кўпаяди, бир марта бўлиниш жараёни тахминан 12 кунга тенг. M. leprae шакли, хажми, бўялиши, кислотага барқарорлиги ва бошқи жиҳатларидан сил касаллиги қўзғатувчисига ўхшаб кетади. M.leprae ўзига хос хусусияти бу ўзида кислота ва спирт билан (кислота ва спиртга чидамлилик) қайта ишлов бергандан кейин қизил рангни, яъни карбол-фуксинни ушлаб қолади, шунинг учун Циль-Нильсен усули билан буялади. M.leprae ҳужайра ичидаги облигат паразит хисобланиб сунний озиқ муҳитда ўсмайди (1, 2, 3, 4).

Лепра касаллиги билан касалланиш дунё миқиёсида пасайиш тенденциясига эга, лекин Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти маьлумотларига кўра ҳар йили дунё миқиёсида ўртача 180-200 мингга янги касал аниқланади. Бразилия, Индия, Осиё мамлакатларидан Бирма, мамлакатларида шу кунгача лепра касаллиги билан касалланиш жуда юқори кўрсаткичга эга. Собиқ Советлар Иттифоқи мамлакатларида эски касаллик ўчоқлари сақланиб қолган, касалланиш спорадик холатга эга (5, 6, 7). Ўзбекистон Республикасида лепра касаллиги билан касалланиш спорадик холатга эга. Эски сақланиб қолган касаллик ўчоқларидан, мулоқотда бўлган шахслар орасидан янги касалларнинг аниқланиши, шунинг билан бирга халқ орасида миграциянинг кучайиши натижасида мулоқотда бўлмаган шахслар, «хавфли гуруҳ» га кирувчи шахслар орасида касалликнинг қайд этилиши давом этмоқда. Янги

аниқланган касаллар жуда кеч босқичда, юқиш даражаси юқори бўлган босқичда аниқланаяпти, бу омил эса касалликнинг яна узоқ йиллар (касалликнинг яширин даври ўртача 5–7 йилдан 35-40 йил эканлигини хисобга олсак) спородик ҳолатта бўлиш эҳтимолини ошираяпти. Ҳар бир аниқланган янги касал худудларда чуқур тахлил қилиниши зарур. Ушбу омилларни хисобга олиб инфекция занжирини узиб касалликни тарқалишини олдини олиш учун, касаллик ўчоқларида, мулоқотда бўлган шахслар орасида, «хавфли гуруҳ» ларда эпидемиологик назоратни кучайтириш, тиббий муассасаларда касаллик тўғрисида тушунтириш ишларини олиб бориш талаб этилади. Соғлиқни сақлаш тасарруфидаги даволаш профилактика муассасаларидаги бирламчи тиббиёт ва тор соҳа тиббиёт ходимлари томонидан лепра касаллигининг клиник белгиларини, дифференциал диагностикасини ўтказишни билмаслиги кеч аниқланиши, инфекциянинг тарқалишига олиб келмоқда. Мазкур мақола айтиб ўтилган масаланинг ечими бўлиб хизмат қилади деган фикрдамиз.

Бизнинг ўтказган тадқиқотларимизда Ўзбекистоннинг марказий ҳудудларидан бўлган Андижон, Фаргона ва Наманган вилоятларида лепра касаллигининг эпидемиологиясини ўрганишни мақсад қилиб қўйдик.

Ўтказилган амалий ва ретроспектив тадқиқотларимиз натижасида маълум бўлдики, Андижон вилоятида дастлабки беморлар 1931–1940 йиллар давомида қайд этила бошланган ва биринчи ўн йилликда тўққизта, 1941–1951 йилларда эса олтита янги бемор аниқланган. Энг юқори кўрсаткич 1951–1960 йилларга тўғри келиб 31,1 %ни, 1961–1970 йилларда эса 26,6 %ни ташкил этган. 1971–1980 йилларда эса атиги бешта янги бемор аниқланган.

Орадан йигирма йил ўтгач, 2001 йили вилоятнинг Улуғнор туманидан 47 ёшли эркак бемор лепранинг лепроматоз типи билан қайд этилган ва аниқланган беморлар сони 49 тага етган. Андижон вилоятида аниқланган беморлар сони бошқа вилоятларга нисбатан эпидемиологик жиҳатдан фарқ қилади. Эркаклар 27 кишини (55,1 %) ташкил қилса, аёллар умумий беморлар сонининг 22 тасини (44,9 %) ташкил этган. Бошқа вилоятлар билан солиштирганда, Андижондаги беморлар сони Сирдарё, Жиззах, Самарқанд, Бухоро ва Навоий вилоятларига нисбатни (49:38) ташкил қилди. Бу холат эпидемиологик вазият нисбатан оғир кечганлигини кўрсатади.

Ёш гуруҳлари орасида 14–20 ёшдаги болалар ва ўсмирлар касалланишнинг 8,2 % ни ташкил қилган. Беморларнинг маиший контактлари сони 151 та бўлиб, умумий беморлар сонига нисбатан 3,1 % ни ташкил этган. 18,4 % беморларнинг аввалдан оиласида касалликнинг манбаси (ота, она, ака-ука орқали) бўлган, ҳатто айрим оилаларда 2 тадан моховга чалинганлар қайд этилган.

Вилоятда аниқланган беморларнинг клиник таҳлили бизга янги маълумотларни берди. Жумладан, жами аниқланган 49 беморнинг 33 тасида (67,3 %) лепроматоз, 13 тасида (26,5 %) нодифференцияланган ва 3 тасида (6,1 %) туберкулёз тип қайд этилган. Демак, Андижонда моховни эрта аниқлаш эндиликда нисбатан яхши йўлга қўйилган.

Дарҳақиқат, Андижон вилоятида мохов касаллиги бўйича ретроспектив изланишларимизда маълум бўлдики, вилоятнинг айрим ҳудудларида, жумладан, Избоскан, Жалолқудуқ, Шаҳрихон, Андижон, Хўжаобод ва Қурғонтепа туманларида ва Андижон шаҳрининг эски шаҳар қисмида лепра касаллигининг эндемик ўчоқлари бўлган. Айниқса, Ойим, Уйғур ва Ширмонбулоқ каби қишлоқларда касалликнинг нисбатан турғун ўчоқлари юзага келган.

Жуда қадимий касалликлардан бири бўлган лепра хасталиги тўғрисидаги маълумотлар собиқ иттифоқ даврида маҳфий сақланган бўлиб, амалга оширилган ишлар фақат айрим раҳбарларгагина маълум бўлган. Хулосаларга кўра, Фарғона вилоятидаги эпидемиологик вазият номаълумлигича қолган. Вилоятда дастлабки беморлар 1931 йилнинг охири ва 1932 йилнинг бошида расмий рўйхатга олинган.

Вилоятда жами аниқланган 21 нафар беморларнинг: – 4 таси (19 %) 1931–1940 йилларда, – 10 таси (47,6 %) 1951–1960 йилларда, – 5 таси (23,8 %) 1961–1970 йилларда, – 1 таси (4,8 %) 1971–1980 йиллари ва ниҳоят охирги яна 1 таси (4,8 %) 1981–1990 йилларда қайд қилинган. Орадан 30–40 йил ўтишига қарамасдан, вилоятда бironта ҳам бемор рўйхатга олинмаган. Бутун дунёда бўлгани каби, вилоятда ҳам эпидемиологик вазиятнинг оғирлашуви 1950-йиллардан кейин рўй берган. Аниқланган беморларнинг деярли ярми 47,6 % айнан шу даврга тўғри келади. Бу даврни лепрологлар таъбири билан айтганда, дапсон препаратигача бўлган муҳлат дейилади.

Беморларнинг ёши бўйича ўтказилган таҳлиллар шуни кўрсатдики, 14 ёшгача бўлган болалар орасида аниқланганлар 14,3 фоизни, 15–20 ёшдаги ўсмирлар ҳам 14,3 фоизни ташкил қилган. Жами 21 нафар беморларнинг 78 та маиший контактлари бўлган. Ҳақиқатан ҳам, ҳар бир беморга ўртача 3,7 нафар яқин мулоқотдагилар тўғри келади. Айрим маълумотларга кўра, Андижон вилоятига нисбатан Фарғона вилоятида бironта хам беморларнинг оиласида аввалдан моховга чалинганлар бўлмаган.

Рўйхатдаги беморларнинг 47,6 %ни эркаклар, 52,4 %ни аёллар ташкил этди. Беморларнинг клиник ташхиси бўйича ўтказилган таҳлиллардан маълум бўлдики, уларнинг 12 тасида (57,2 %) моховнинг лепроматоз, 7 тасида (33,3 %) нодифференцияланланган ва ниҳоят яна 2 тасида (9,5 %) туберкулоид тип аниқланган. Беморларнинг умумий миқдоридан кўриниб турибдики, Фарғона

вилояти ҳудудида касалликнинг маҳаллий ўчоқлари юқори даражада эмас. Одатда эндемик ҳудудларда лепроматоз тип 85–90 %дан юқори бўлади. Бироқ Фарғона вилоятида беморларнинг 57,2 фоизи лепроматоз типни ташкил қилган. Шу билан бирга, болалар орасида касалланишнинг нисбатан юқори эканлиги ҳамда маиший контактларнинг ўртача миқдори (3,7) эканлиги ушбу ҳудудларда эпидемиологик жиҳатдан эҳтиётқорлик чораларини кучайтириш зарурлигини кўрсатади.

Кейинги бизнинг тадқиқотимиздан маълум бўлдики, Фарғона водийсида лепра касаллиги бўйича энг яхши барқарор эпидемиологик вазият Наманган вилоятида экан. Вилоят ҳудудидан салкам 90 йилдан ортиқ даврда бор-йўғи 14 нафар моховга чалинган беморлар қайд қилинган. Дастлабки 1931-1940 йиллар давомида 5 та (35,7 %), 1941-1950 йиллари 1 та (7,2 %), 1951-1960 йиллар яна 5 та (35,7 %) ва ниҳоят 1961-1970 йиллардаги 10 йилликда 3 тагина (21,4 %) бемор аниқланган.

Вилоят ҳудудидан 14 ёшгача лепрага чалинган болалар бирон марта ҳам рўйхатга олинмаган. 15-20 ёшдаги ўспиринлар орасидан 2 та (14,3 %) бемор аниқланган. Асосий беморларни 31-40 ёшдагилар (42,9 %) ташкил қилган. Беморларнинг бор-йўғи маиший контактлари 41 нафар бўлиб, ўртача контакт сони 2,9 ни ташкил қилган. Фақат битта беморнинг уйида лепра билан оғриган шахс бўлган.

Клиник таҳлиллардан маълум бўлишича, маҳаллий касалланган беморларнинг 50 фоизи лепроматоз маҳаллий типга эга, қолган ярми эса кам контагиоз (туберкулоид 5 (35,7 %) ва нодифференцияланмаган типи (2 та 14,3 %) билан таснифланган.

Дарҳақиқат, юқорида берилган малумотлардан кўриниб турибтики Фарғона водийси ҳудудида мохов касаллигининг эндемик ўчоқларининг пайдо бўлишида аҳоли миграциясининг аҳамияти катта бўлган. Учта вилоятда беморларнинг миллат бўйича ўтказилган тадқиқотларимиз илмий ишларимизга аниқлик киритди. Эътиборли жиҳати шундаки, бу вилоятларда аниқланган беморларнинг 23 нафари (27,4 %) маҳаллий аҳолиси, яъни ўзбеклар ташкил этган. Қолганларини эса 61 (72,6 %) бошқа миллат вакилларидан иборат бўлган. Жумладан: руслар – 8 (9,5 %), уйғурлар – 15 (17,9 %), қирғизлар – 17 (20,2 %), татарлар – 4 (4,8 %), корейслар – 3 (3,5 %), тожиклар – 2 (2,4 %), қорақалпоқлар – 2 (2,4 %), украинлар – 2 (2,4 %) ва яна 10 тасини (11,9 %) миллати аниқланмаганлар ташкил қилди.

Тарихдан маълумки, то XIX асрнинг иккинчи ярмигача бу учта вилоят Қўқон хонлиги ҳудуди ҳисобланган. Бу жойларда асосан ўзбеклар, қирғизлар, тожиклар ва бошқа миллатлар истиқомат қилган. Кейинчалик чор Россияси босиб олгандан сўнг бу гўзал водийга руслар, татарлар ва корейслар, уйғур ва украинлар кела бошлаган. Инқилобдан сўнг қолаверса, 1930-40 йиллари катта репрессия даврида миграция туфайли асосий беморлар кириб келган.

Катта инқилоб туфайли Россиядан руслар, Узоқ Шарқдан корейслар, 1938-1946 йиллардаги Хитой давлатидаги сиёсий урушлар таъсиридан қочиб унинг Урумчи, Қашқар, Ёркент каби вилоятлардан кўп сонли уйғур ва қирғизлар кўчиб ўтишига мажбур бўлишган. Қорақалпоқлар ҳам ўз юртларидан миграция туфайли келиб қолишган.

Хулоса. Шундай қилиб, бизнинг узоқ йиллик ретроспектив изланишларимиздан маълум бўлдики, Фарғона водийсида мохов касаллигининг энг кўп аниқланиш даражаси 1951–1960 йиллар (36,2 %) ҳамда 1961–1970 йилларга (25,3 %) тўғри келади. Бу маълумотлар хитойлик профессор X.Chen et al (6) кўрсаткичларига мос келади. Демак, бу борада бизнинг олиб борган тадқиқотларимиз натижалари тўғри эканлигидан далолат беради.

Россиянинг (Амур вилояти, Камчатка, Сахалин, Курил ороллари, Иркутск шаҳри ва ҳ.) ҳудудларидан халқларнинг репрессия қилиниши, қўшни Хитой давлатидаги турли (1938-1946 йй) хил урушлар, чор Россиядаги инқилобий давлат тўнтарилиши туфайли, қолаверса, беморларнинг махсус йўналиши ва келиб қолиши оқибатида Фарғона водийси ҳудудида лепра касаллигининг унча катта бўлмаган ўчоқлари пайдо бўлган. Ҳар бир беморнинг ҳаёт ёки ҳаёт эмаслигидан қатъий назар уйма-уй, бирма-бир ўтказилган анамнестик изланишлар ва эпидемиологик таҳлилар шуни кўрсатдики, маҳаллий халқ орасидан чиққан беморларнинг асосий қисми ҳам бир пайтлар миграция туфайли қўшни давлатлардан кириб келганлар.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. Аманова М.М. История лепры//Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7. № 6. – С. 964.
2. Ерина И.А., Садретдинов Р.А. К истории открытия возбудителя лепры//Синергия Наук. – 2018. – № 29. – С. 725–731.
3. Кубанов А.А., Абрамова Т.В., Мураховская Е.К., Ласачко В.А. Современный взгляд на лепру// Лечащий врач. – 2018. – № 5. – С. 48.
4. Нуратдинова З. Х. Заболеваемость лепрой в Республике Каракалпакстан за последние 5 лет: Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерма-

товенерологии и эстетической медицины» (г. Ташкент, 6-7 сентября 2018 г.): тезисы научных работ / З. Х. Нуратдинова // Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2018. - N3. - С. 105-106

5. Эшбоев Э. Х. Самарнанд (Булунгур) лепрозорийсининг ёпилишига хотима. : научное издание / Э. Х. Эшбоев, Х. Р. Бобожонов // Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2012. - № -2. - С. 66-68.
6. Chen X, Zha S, Shui TJ. Presenting symptoms of leprosy at diagnosis: Clinical evidence from a cross-sectional, population-based study. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Nov 23;15(11):e0009913. doi: 10.1371/journal.pntd.0009913. PMID: 34813585; PMCID: PMC8610243.
7. World Health Organization et al. Global leprosy update, 2014: need for early case detection // Wkly. Epidemiol. Rec. 2015. T. 36. C. 461–74.

УДК: 616.5-083.4:612.79:612.67-085

СИНЕРГИЯ МИКРОИГОЛЬЧАТОГО RF-ЛИФТИНГА И ЭКЗОСОМ В ТЕРАПИИ ИНВОЛЮЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

У.Ю. САБИРОВ, Н.Б. ХОДЖАЕВА, И.И. НАЗАРОВА

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

ХУЛОСА

МИКРОИГНАЛИ RF-ЛИФТИНГ ВА ЭКЗОСОМАЛАР СИНЕРГИЯСИ ИНВОЛЮЦИОН ТЕРИ УЗГАРИШЛАРИНИ ДАВОЛАШДА

У.Ю. Сабиров, Н.Б. Ходжаева, И.И. Назарова

Мақолада тери қариши бўйича замонавий қарашлар, унинг патогенетик механизмлари таҳлили билан бирга кўриб чиқилади, жумладан дермал деградация, фибробластлар фаоллигининг пасайиши ва ҳужайраларараро коммуникациянинг бузилиши. Тери ҳолатини баҳолашнинг замонавий усуллари тақдим этилган, шунингдек ёшга боғлиқ ўзгаришларни коррекция қилишга оид далилларга асосланган ёндашувлар ёритилган. Микроигнали RF-лифтингнинг таъсир механизмига алоҳида эътибор қаратилган бўлиб, у неоколлагенез ва неоангиогенез орқали назорат қилинадиган дермал ремоделлашни таъминлайди, шунингдек экзосомалар – тўқима регенерациясини рағбатлантирувчи, яллиғланишни модуляция қилувчи ва ҳужайравий метаболизмни фаоллаштирувчи биологик фаол везикулалар сифатида кўриб чиқилади. Ушбу усулларнинг синергетик қўлланилиши терапевтик самарадорликни ошириши, тери тузилиши ва сифатида янада яққол яхшиланишга олиб келиши кўрсатилган. Муаллифларнинг шахсий клиник кузатувлари натижалари терапиянинг ёшга боғлиқ тери ўзгаришларини даволашда юқори самарадорлик, хавфсизлик ва истиқболли башорат этиш аҳамиятига эга эканлигини тасдиқлайди.

Калит сўзлар: тери қариши; микроигнали RF-лифтинг; экзосомалар; неоколлагенез; комбинацияланган терапия.

SUMMARY

SYNERGY OF MICRONEEDLE RF-LIFTING AND EXOSOMES IN THE TREATMENT OF INVOLUTIONAL SKIN CHANGES.

U.Yu. Sabirov, N.B. Khodjaeva, I.I. Nazarova

The article reviews contemporary concepts of skin aging with an analysis of the underlying pathogenetic mechanisms, including dermal degradation, decreased fibroblast activity, and impaired intercellular communication. Current methods for assessing skin condition are presented, along with evidence-based approaches to the correction of age-related changes. Particular attention is given to the mechanisms of action of microneedle RF lifting, which обеспечивает controlled dermal remodeling through neocollagenesis and neoangiogenesis, as well as to exosomes as biologically active vesicles that promote tissue regeneration, modulate inflammation, and enhance cellular metabolism. It is demonstrated that the synergistic application of these modalities potentiates therapeutic outcomes, resulting in a more pronounced improvement in skin structure and quality. The results of the authors' own clinical observations indicate high efficacy, safety, and promising prognostic potential of the combined therapy in the management of age-related skin changes.

Keywords: skin aging, microneedle RF- lifting, exosomes, neocollagenesis, combination therapy.

РЕЗЮМЕ

СИНЕРГИЯ МИКРОИГОЛЬЧАТОГО RF-ЛИФТИНГА И ЭКЗОСОМ В ТЕРАПИИ ИНВОЛЮЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

У.Ю. Сабиров, Н.Б. Ходжаева, И.И. Назарова

В статье рассматриваются современные представления о возрастных изменениях кожи с анализом патогенетических механизмов старения, включая дермальную деградацию, снижение активности фибробластов и нарушение межклеточной коммуникации. Представлены актуальные методы диагностики состояния кожи, а также обоснованы подходы к коррекции возрастных изменений. Особое внимание уделено механизмам действия микроигольчатого RF-лифтинга, обеспечивающего контролируемую дермальную ремоделяцию за счёт неоколлагенеза и неоангиогенеза, и экзосом как биологически активных везикул, способствующих регенерации тканей, модуляции воспаления и активации клеточного метаболизма. Показано, что синергетическое применение данных методов усиливает терапевтический эффект, обеспечивая более выраженное улучшение структуры и качества кожи. Результаты собственных клинических наблюдений демонстрируют высокую эффективность, безопасность и прогностическую перспективность комбинированной терапии в коррекции возрастных изменений кожи.

Ключевые слова: старение кожи, микроигольчатый RF-лифтинг; экзосомы; неоколлагенез; комбинированная терапия.

Введение. Старение кожи представляет собой сложный многофакторный биологический процесс, характеризующийся прогрессирующими структурными и функциональными изменениями во всех слоях кожи. Актуальность разработки эффективных методов коррекции возрастных изменений обусловлена не только повышенными эстетическими требованиями современного общества, но и значимыми медицинскими аспектами, включая нарушения барьерной функции, повышенную сухость, увеличение риска развития дерматозов и значительное снижение регенеративного потенциала у пациентов среднего и пожилого возраста [7, 8, 16].

Возрастные изменения кожи демонстрируют четкую динамику развития, определяемую генетическими и эпигенетическими факторами. В возрасте 25–35 лет наблюдаются начальные, преимущественно функциональные проявления: умеренная сухость, обусловленная снижением активности сальных и потовых желез, появление мелких мимических морщин в периорбитальной области, небольшое снижение эластичности и незначительное истончение кожи. Исследования показывают, что именно в этом возрасте начинаются гистологические изменения в дерме – снижение количества фибробластов на 5–7 % и синтеза коллагена I типа на 10–15 % по сравнению с 20-летним возрастом [7, 17]. В возрасте от 35 до 45 лет наблюдаются более выраженные структурные изменения: углубление носогубных складок, образование морщин в периоральной области, появление телеангиэктазий и начальные проявления птоза мягких тканей. Согласно недавним исследованиям, в этом возрасте скорость деградации коллагена увеличивается на 25–30 % ежегодно, в то время как синтез нового коллагена снижается на 15–20 % [7]. После 45–50 лет наблюдаются выраженные инволюционные изменения: глубокие статические морщины, значительный птоз, атрофия подкожно- ной ткани, а также изменения пигментации и текстуры кожи. К 60 годам общее содержание коллагена в коже снижается на 50–60 %, а эластина – на 30–40 % по сравнению с более молодым возрастом, при этом количество фибробластов уменьшается на 40–50 %, а их синтетическая активность значительно снижается [8, 17].

Патофизиология старения кожи включает сложное взаимодействие внутренних (хронологических) и внешних (экзогенных) механизмов, приводящих к кумулятивному повреждению всех структурных компонентов кожи. В эпидермисе наблюдаются прогрессирующие изменения: атрофия с уменьшением количества клеток Лангерганса на 20–50 %, нарушение когезии кератиноцитов и увеличение времени обновления клеток с 28 до 40–60 дней [7]. Изменения в дерме характеризуются прогрессирующей атрофией с уменьшением количества фибробластов на 10–20 % в течение десятилетия после 30 лет, снижением их синтетической активности, фрагментацией волокон эластина и деградацией коллагенового матрикса. Ежегодная потеря коллагена составляет 1–2 %, при этом особенно значительно снижается содержание коллагена VII типа, необходимого для прикрепления базальной мембраны [7, 18]. Ключевым патогенетическим звеном является дисбаланс между синтезом и деградацией компонентов внеклеточного матрикса, вызванный повышенной экспрессией матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-3, ММП-9) и снижением активности их тканевых ингибиторов [7, 16].

Современная диагностика возрастных изменений кожи значительно продвинулась вперед благодаря внедрению высокоточных неинвазивных методов визуализации. Высокочастотный ультразвук (20–100 МГц) позволяет точно оценить толщину дермы и плотность коллагеновых волокон, демонстрируя уменьшение толщины дермы на 20–35 % к 60 годам [15]. Оптическая когерент-

ная томография обеспечивает детальное визуализирование дермоэпидермального соединения, демонстрируя его уплощение на 30–50 % с возрастом. Конфокальная микроскопия позволяет оценивать клеточные изменения in vivo, выявляя уменьшение количества клеток Лангерганса и нарушение архитектуры эпидермиса [15, 19]. Дополнительные методы, такие как измерение биомеханических свойств кожи с помощью кутометрии, мексометрии, корнеометрии и оценка микрорельефа с помощью 3D-визуализации, предоставляют комплексные данные о структурных изменениях, позволяя объективно оценить эффективность антивозрастных мер [15].

Среди инвазивных методов коррекции возрастных изменений микроигольчатый радиочастотный лифтинг (MRFL) представляет собой инновационную технологию, сочетающую микроперфорацию тканей иглами различной длины (0,5–3,5 мм) с контролируемой подачей радиочастотной энергии (0,5–10 МГц) в дерму [11, 13]. Механизм действия включает многоуровневые процессы: стимуляцию ремоделирования дермального слоя ( ) посредством активации фибробластов и индукции синтеза коллагена I, III и VII типов, термическую стимуляцию неоколлагенеза без повреждения эпидермиса через механизм контролируемого термического повреждения, а также увеличение на 40–60 % синтеза гиалуроновой кислоты и компонентов внеклеточного матрикса [11, 13, 14]. Исследования демонстрируют сложные молекулярные механизмы микроигольчатого радиочастотного лифтинга. Активация сигнального пути Wnt/β-катенин приводит к усилению пролиферации фибробластов и синтеза внеклеточного матрикса [13]. Одновременно модулируется активность матриксных металлопротеиназ: наблюдается снижение уровня MMP-1 на 45–50 % и увеличение синтеза тканевых ингибиторов металлопротеиназ [11, 20]. Метаанализы подтверждают статистически значимое улучшение показателей старения кожи по стандартизированным шкалам: плотность коллагена увеличивается на 35–45 % через три месяца после курса процедур, при этом наблюдается клинически значимое улучшение эластичности кожи на 25–30 % и уменьшение глубины морщин на 40–50 % [11, 13, 20].

В последнее время все большее внимание уделяется клеточным технологиям в контексте регенеративной медицины, в частности, использованию экзосом. Экзосомы представляют собой внеклеточные везикулы размером 30–150 нм, секретируемые мезенхимальными стволовыми клетками и содержащие более 850 биологически активных молекул (мРНК, микроРНК, цитокины, факторы роста) [3, 4]. Механизмы антивозрастного действия включают многофакторное воздействие на различные клеточные и молекулярные пути: стимуляцию пролиферации и миграции фибробластов через путь TGF-β/Smad, ингибирование апоптоза посредством переноса антиапоптотических микроРНК (miR-21, miR-29) и усиление антиоксидантной защиты за счет активации путей, опосредованных Nrf2 [3, 4, 21]. Недавние исследования демонстрируют способность экзосом подавлять экспрессию матричных металлопротеиназ MMP-1 и MMP-3 на 60–70 % посредством регуляции сигнальных путей MAPK и NF-κB [3, 21]. В то же время экзосомы стимулируют ангиогенез через VEGF-опосредованные механизмы, увеличивая плотность капиллярной сети на 25–30 % [4, 6]. Исследования демонстрируют значительное увеличение синтеза коллагена I типа (на 67 %) и гиалуроновой кислоты (на 42 %) при использовании экзосом в культуре фибробластов [1, 3]. Клинические исследования подтверждают длительный эффект ремоделирования с результатами, сохраняющимися до 21 месяца, а также улучшение увлажненности на 55 %, эластичности на 45 % и плотности кожи на 38 % [6, 21].

В настоящее время особый интерес представляет комбинированный подход, сочетающий микроигольчатый радиочастотный лифтинг и экзосомальную терапию, основанный на доказанных синергетических эффектах. Микроканалы, создаваемые микроиглами, обеспечивают оптимальную трансдермальную доставку экзосом с биодоступностью до 85 % [2, 5]. Радиочастотная стимуляция не только повышает проницаемость тканей для экзосом, но и создает оптимальные условия для реализации их регенеративного потенциала за счет активации клеточных сигнальных путей и стимуляции неоколлагенеза [2, 5, 22]. В свою очередь, экзосомы усиливают и продлевают неоколлагеногенный эффект MRFL посредством активации дермальных стволовых клеток и модуляции микроокружения [5, 21]. Комбинированная терапия обеспечивает синергетическую активацию нескольких сигнальных путей регенерации (TGF-β, Wnt, Nrf2), что приводит к более выраженным и устойчивым клиническим результатам [2, 5]. Исследования демонстрируют статистически значимое превосходство комбинированной терапии над монотерапией: улучшение плотности кожи на 45 % против 28 %, уменьшение глубины морщин на 62 % против 41 % и усиление синтеза коллагена на 75 % против 48 % [2, 22]. Гистологические исследования подтверждают увеличение количества фибробластов на 55 % и усиление неоваскуляризации на 40 % при комбинированном подходе [5, 22].

Таким образом, комбинированная коррекция возрастных изменений кожи с использованием микроигольчатого радиочастотного лифтинга и экзосомальной терапии является перспективным и научно обоснованным направлением в современной эстетической медицине. Данный подход основан на глубоком понимании патофизиологии старения и молекулярных механизмов регенера-

ции, а его эффективность подтверждается растущим объемом экспериментальных и клинических данных. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию протоколов лечения, изучение долгосрочных эффектов, оценку безопасности и разработку персонализированных подходов, учитывающих индивидуальные особенности старения кожи и генетическую предрасположенность пациентов.

Материалы и методы. Проспективное сравнительное исследование было проведено в отделении дерматокосметологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии с участием 30 пациенток в возрасте от 30 до 65 лет, находившихся на амбулаторном лечении по поводу клинически выраженных признаков старения кожи. Все участницы были рандомизированы в три группы вмешательства:

– Группа 1 (n = 10) получала монотерапию с использованием микроигольчатого радиочастотного лифтинга;

– Группа 2 (n = 10) получала монотерапию с местным нанесением экзосом;

– Группа 3 (n = 10) получала комбинированную терапию с использованием микроигольчатого радиочастотного лифтинга с последующим нанесением экзосом в рамках одного сеанса лечения.

Фракционная биполярная радиочастотная терапия с использованием микроигл проводилась с помощью аппарата Exion BTL. За 40 минут до процедуры наносился местный анестетик в виде 5 % лидокаинового крема. Лечение проводилось с использованием одноразовой стерильной насадки с 36 иглами , изолированными по всей длине. Параметры процедуры устанавливались индивидуально с учетом анатомических особенностей обрабатываемых зон и типа кожи пациентов: глубина проникновения игл варьировалась от 0,5 до 3,5 мм, а плотность энергии – от 30 до 70 Дж. Курс лечения состоял из двух процедур с интервалом в 4 недели.

Для экзосомальной терапии использовался E50 Skin Booster (PrimaCure Co, Республика Корея), содержащий экзосомы лососевого происхождения. На каждом сеансе лечения наносилось 5 мл раствора бустера с помощью устройства AutoDP (дермопен). После нанесения препарат оставался на коже для естественного всасывания не менее 6 часов. Курс терапии включал две процедуры с интервалом в 3 недели.

В группе комбинированной терапии процедура проводилась в следующей последовательности: сначала выполнялся микроигольчатый радиочастотный лифтинг по описанной выше методике, после чего препарат экзосом наносился непосредственно на обработанную поверхность. Курс состоял из двух сеансов лечения с интервалом в 4 недели.

Для объективной оценки результатов лечения использовался комплекс современных неинвазивных методов диагностики:

1. Трехспектральная компьютерная диагностика с использованием системы Opatra Skin Analyzer (Великобритания);

2. Кутометрия с использованием прибора Multi Skin Test MC1000;

3. Высокочастотное ультразвуковое сканирование с использованием DUB Skin Scanner (TPM GmbH, Германия) с линейным датчиком на частотах 33 МГц и 75 МГц.

Эффективность оценивалась до начала лечения и через 2 месяца после завершения курса терапии. Для субъективной оценки результатов использовалась Шкала общего эстетического улучшения (GAIS), которую заполнял независимый эксперт. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием параметрических и непараметрических статистических методов с определением значимости различий ($p < 0,05$).

Результаты. Исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение состояния кожи во всех группах наблюдения. Распределение пациентов по типам старения кожи согласно классификации Калгуненко показало преобладание деформационного типа, который был диагностирован у 15 пациентов (50 %). Тип мелких морщин наблюдался у 6 пациентов (20 %), тип «усталости» – у 4 (13,3 %), а комбинированный тип – у 5 (16,7 %). Статистический анализ подтвердил однородность групп по исходным характеристикам. Результаты трехспектральной компьютерной диагностики выявили значимое улучшение интегральной оценки состояния кожи. Наибольшая динамика была зафиксирована в группе комбинированной терапии, где общая оценка улучшилась на 12 % ($p < 0,05$). В группе монотерапии с микроигольчатым RF-лифтингом показатель увеличился на 8 %, а в группе монотерапии с экзосомами – на 6 %.

Детальный анализ отдельных кожных параметров показал выраженную положительную динамику по всем оцениваемым показателям. В группе комбинированной терапии максимальное улучшение по морщинам составило 15 %, а по порам – 12 % (рис. 1). В группе монотерапии радиочастотным лифтингом эти показатели составили 10 % и 8 % соответственно, а в группе монотерапии экзосомами – 8 % и 5 %. Параметры УФ-повреждений улучшились наиболее значительно в группе монотерапии экзосомами (10 %), тогда как в группе комбинированной терапии и в группе RF-лифтинга улучшение составило 8 % и 5 % соответственно (рис. 2). Индекс телеангиэктазий улучшился на 8 % в группе комбинированной терапии, на 7 % в группе RF-лифтинга и на 6 % в группе экзосом.



Исходные показатели морщин | Морщины через 2 месяца | Поры на исходном уровне | Поры через 2 месяца

Рис. 1. Результаты компьютерной диагностики на основе параметров морщин и пор у 38-летней пациентки, прошедшей комбинированное лечение.



УФ-повреждения: исходный уровень | УФ-повреждения через 2 месяца | Телеангиэктазии: исходный уровень | Телеангиэктазии через 2 месяца

Рис. 2. Результаты компьютерной диагностики по параметрам УФ-повреждений и телеангиэктазий у 38-летней пациентки, прошедшей комбинированное лечение.

Данные кутометрии выявили исходное снижение эластичности кожи по отношению к возрастной норме у 68 % пациентов. После завершения курса терапии было зарегистрировано значительное улучшение показателей эластичности: на 23 % в группе комбинированной терапии ($p < 0,05$), на 15 % в группе RF-лифтинга и на 10 % в группе экзосомной терапии. Статистический анализ подтвердил значимость различий между группой комбинированной терапии и группами монотерапии.

Результаты высокочастотного ультразвукового исследования выявили значительные благоприятные изменения структурных свойств кожи во всех группах лечения, причем наиболее выраженные улучшения отмечены в группе комбинированной терапии (табл. 1). В этой группе отмечено увеличение толщины дермы на 15 %, повышение акустической плотности на 28 % ($p < 0,05$) и улучшение показателя микрорельефа эпидермиса на 17 %. Сравнительный анализ процентного улучшения (табл. 2) показал, что утолщение кожи в группе комбинированной терапии было в два раза выше, чем в группе монотерапии экзосомами, а рост акустической плотности на 40 % превосходил показатели группы монотерапии RF-лифтингом. Состояние кожи пациентов во время ультразвукового сканирования до и после процедуры оценивалось в четырех фиксированных точках на коже лица: лоб, область скул, носогубная область и подбородок. Микрорельеф эпидермиса оценивался с помощью датчика 75 МГц, а толщина слоев эпидермиса и дермы и их акустическая плотность – с помощью датчика 33 МГц. Максимальный результат по микрорельефу эпидермиса наблюдался у пациентов в группе комбинированного протокола в области лба и скул (рис. 3), в то время как значительное утолщение дермы и увеличение ее акустической плотности наблюдалось в области лба и носогубной зоны, в том числе у пациентов в группе 3 (рис. 4).

Таблица 1

Параметры кожи HFUS до и после лечения

Параметр	Частота МГц	Ед.	Группа 1: RF	Группа 2: Экзосомы	Группа 3: Комбинация
			(Исходный уровень / После)		
Толщина дермы	33	мм	1,54 ± 0,12 / 1,65 ± 0,10	1,56 ± 0,11 / 1,68 ± 0,09	1,52 ± 0,13 / 1,75 ± 0,11
Плотность дермы	33	AU	82,5 ± 6,3 / 99,0 ± 5,8	85,1 ± 5,9 / 103,8 ± 6,1	*83,2 ± 6,5 / 106,5 ± 5,5 *
Микрорельеф эпидермиса	75	AU	115,3 ± 8,1 / 126,8 ± 7,5	117,5 ± 7,8 / 131,6 ± 7,0	116,4 ± 8,4 / 136,2 ± 6,8

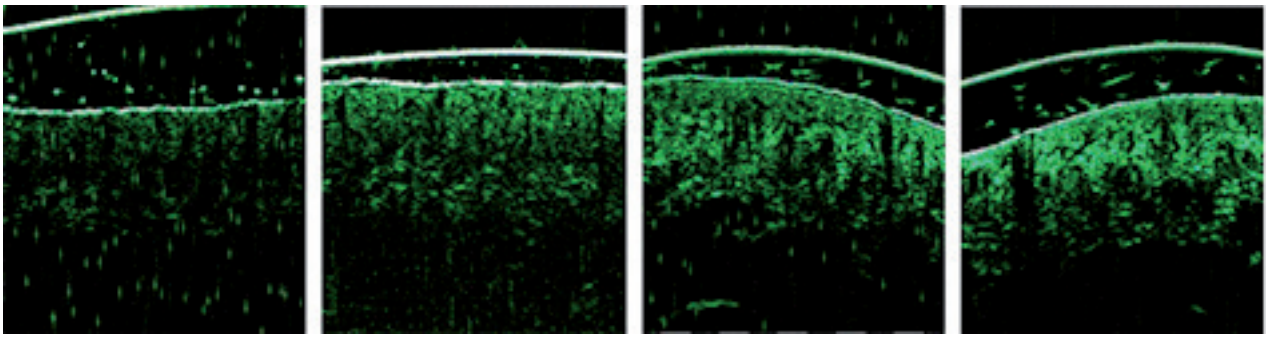
Таблица 2

Сравнение эффективности (улучшение в % по сравнению с исходным уровнем)

Параметр	RF Mono	Exo Mono	Комбинация	Основные сравнительные результаты
Толщина дермы	+ 7 %	+ 8 %	+ 15 %	2 x > Экзосомы
Плотность дермы	+ 20 %	+ 22 %	+ 28 %*	40 % > RF
Микрорельеф эпидермиса	+ 10 %	+ 12 %	+ 17 %	Превосходит моно

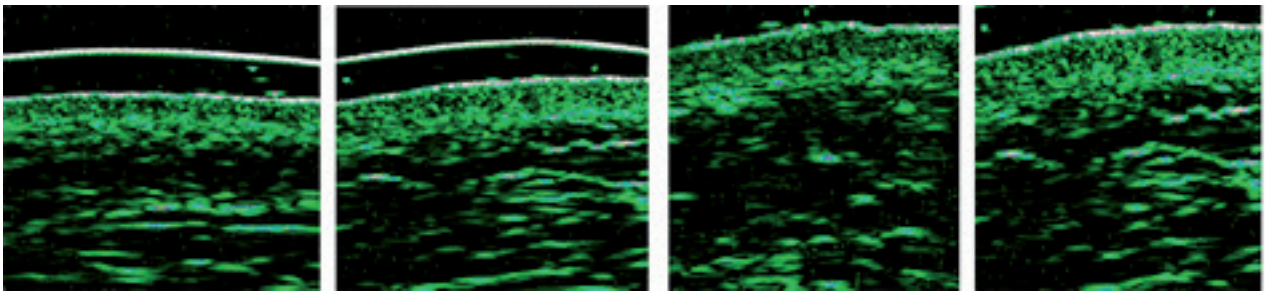
Сокращения и примечания:

- HFUS: высокочастотный ультразвук.
- Freq.: частота.
- AU: условные единицы (для показателей эхогенности и микрорельефа).
- RF: радиочастота (микроигольчатый RF-лифтинг).
- Exo: экзосомы.
- Mono: монотерапия.
- Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение.
- *p < 0,05 по сравнению с исходным уровнем.
-



Лоб: исходное состояние | Лоб через 2 месяца | Область скул: исходное состояние | Область скул через 2 месяца

Рис. 3. Результаты высокочастотного ультразвукового исследования с использованием линейного датчика на частоте 75 МГц в областях лба и скул у 38-летней пациентки, прошедшей комбинированное лечение.



Лоб: исходное состояние | Лоб через 2 месяца | Область носогубных складок: исходное состояние | Носогубная область Через 2 месяца

Рис. 4. Результаты высокочастотного ультразвукового исследования с использованием линейного датчика на частоте 33 МГц в области лба и носогубной зоны у 38-летней пациентки, прошедшей комбинированное лечение.

Оценка клинической эффективности по шкале GAIS подтвердила преимущество комбинированного метода. Значительное улучшение было зафиксировано у 90 % пациенток в группе комбинированной терапии ($p < 0,05$), тогда как в группах монотерапии радиочастотным лифтингом и экзосомами этот показатель составил 70 % и 60 % соответственно. Статистический анализ выявил значимые различия между группой комбинированной терапии и группами монотерапии. Побочных эффектов у пациенток не наблюдалось.

Полученные результаты убедительно демонстрируют синергетический эффект комбинированного применения микроигольчатого радиочастотного лифтинга и экзосомальной терапии. Наибольшая эффективность комбинированного протокола особенно очевидна в плане улучшения эластичности кожи и структурных показателей дермы, что подтверждается инструментальными исследованиями. Статистический анализ подтвердил достоверность преимуществ комбинированной методики по ключевым параметрам оценки. Выявленные закономерности обосновывают перспективное применение комбинированного подхода в клинической практике эстетической дерматологии для коррекции возрастных изменений кожи.

Обсуждение. Исследование демонстрирует выраженную эффективность комбинированного применения микроигольчатого радиочастотного лифтинга и экзосомальной терапии при коррекции возрастных изменений кожи. Полученные результаты согласуются с современными представлениями о патофизиологии старения кожи и механизмах действия исследуемых методик.

Синергетический эффект комбинированного протокола, проявившийся в значительном превосходстве по всем оцениваемым параметрам, можно объяснить взаимодополняемостью механизмов действия. Микроигольчатый радиочастотный лифтинг, с одной стороны, создает микроканалы для оптимальной доставки биологически активных веществ, а с другой – инициирует каскад репаративных процессов за счет контролируемого теплового воздействия и активации сигнального пути Wnt/β-катенин. Экзосомы, в свою очередь, обеспечивают целенаправленную модуляцию клеточного метаболизма путем переноса регуляторных микроРНК и факторов роста, что усиливает и продлевает неоколлагеногенный ответ.

Особое внимание следует уделить заметному улучшению эластичности кожи в группе комбинированной терапии (23 %), которое почти в 1,5 раза превышает результаты монотерапии радиочастотным лифтингом. Этот факт можно объяснить комбинированным воздействием на различные компоненты внеклеточного матрикса: термическая стимуляция в основном активирует синтез коллагеновых волокон, тогда как экзосомы оказывают комплексное воздействие на синтез эластина и гликозаминогликанов.

Ультразвуковые данные, свидетельствующие об увеличении акустической плотности дермы на 28 % в группе комбинированной терапии, коррелируют с гистологическими изменениями, описанными в исследованиях Liang et al. [1] , и Theodorakopoulou et al. [2]. Полученные результаты указывают на значительное улучшение организации коллагенового матрикса, что является ключевым фактором в коррекции возрастной атрофии дермы.

Преимущества комбинированного подхода были особенно очевидны при оценке по шкале GAIS, где 90 % пациентов сообщили о значительном улучшении. Этот показатель не только подтверждает объективные данные инструментальных исследований, но и отражает высокую удовлетворенность пациентов, что является важным аспектом в эстетической медицине.

Следует отметить, что комбинированная техника продемонстрировала оптимальный профиль безопасности, что согласуется с данными Jafarzadeh и др. [4] о хорошей переносимости как

радиочастотных техник, так и экзосомальной терапии. Отсутствие значимых побочных эффектов в ходе исследования позволяет рекомендовать данный протокол для широкого клинического применения.

Многообещающим направлением для дальнейших исследований является изучение долгосрочных результатов лечения, а также оптимизация параметров процедуры для различных типов старения кожи и возрастных групп.

Выводы. Исследование убедительно демонстрирует клиническую эффективность комбинированного применения микроигольчатого радиочастотного лифтинга и экзосомальной терапии при коррекции возрастных изменений кожи. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном синергетическом эффекте данного подхода, что подтверждается значительным улучшением как объективных инструментальных показателей, так и субъективных оценок пациентов. Результаты исследования выявили значительное превосходство комбинированной методики по ключевым параметрам состояния кожи. Наибольшая эффективность отмечена в плане улучшения эластичности кожи и структурных характеристик дермы, что подтверждается данными комплексной инструментальной диагностики. Особого внимания заслуживают оптимальный профиль безопасности применяемой методики и ее хорошая переносимость пациентами. Клиническая значимость исследования подчеркивается высокими показателями удовлетворенности пациентов, оцененными с помощью стандартизированной шкалы. Полученные результаты позволяют рекомендовать комбинированный протокол для широкого применения в практике эстетической дерматологии. Перспективными направлениями дальнейших исследований являются изучение долгосрочных результатов лечения, оптимизация параметров процедуры для различных типов старения кожи, а также разработка персонализированных протоколов с учетом индивидуальных особенностей пациентов. Внедрение комбинированной методики в клиническую практику позволит значительно повысить эффективность коррекции возрастных изменений кожи при сохранении благоприятного профиля безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liang X, Li J, Yan Y, Xu Y, Wang X, Wu H, Liu Y, Li L, Zhuo F. Efficacy of Microneedling Combined With Local Application of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Conditioned Media in Skin Brightness and Rejuvenation: A Randomized Controlled Split-Face Study. Front Med (Lausanne). 2022 May 24;9:837332. doi: 10.3389/fmed.2022.837332. PMID: 35685406; PMCID: PMC9171013.
2. Theodorakopoulou E, Aguilera SB, Duncan DI. A New Therapeutic Approach With Rose Stem-Cell-Derived Exosomes and Non-Thermal Microneedling for the Treatment of Facial Pigmentation. Aesthet Surg J Open Forum. 2024 Aug 9;6:ojae060. doi: 10.1093/asjof/ojae060. PMID: 39233774; PMCID: PMC11372705.
3. Liang C, Yi Y, Li J, Aghayants S, Chen X, Cao W, Zhang Q. Unveiling exosomes in combating skin aging: insights into resources, mechanisms and challenges. Stem Cell Res Ther. 2025 Aug 29;16(1):474. doi: 10.1186/s13287-025-04620-y. PMID: 40877877; PMCID: PMC12395928.
4. Jafarzadeh A, Hoseini SS, Behrangi E, Roohaninasab M, Goodarzi A. Effectiveness of regenerative medicine for skin lightening and rejuvenation: a systematic review of extracellular vesicles and conditioned media. Stem Cell Res Ther. 2025 Sep 26;16(1):513. doi: 10.1186/s13287-025-04592-z. PMID: 41013717; PMCID: PMC12465346.
5. He C, Wang Z, Jiang Z, Zhou Y, Chen X, Zhang J, Wang B, Wang Q, Wu T, Li C, Jian Z. Microneedles combining delivery of hUMSC-derived exosomes and EGCG mitigate UV-induced skin damage. J Nanobiotechnology. 2025 Oct 10;23(1):643. doi: 10.1186/s12951-025-03735-x. PMID: 41074154; PMCID: PMC12514848.
6. Lee YS. Regenerative Skin Remodeling through Exosome-Based Therapy: A Case Study Demonstrating 21-Month Sustained Outcomes in Pore Size, Erythema, and Hyperpigmentation. Dermatol Ther (Heidelb). 2025 Oct;15(10):3055-3064. doi: 10.1007/s13555-025-01501-3. Epub 2025 Aug 7. PMID: 40770125; PMCID: PMC12454781.
7. Shin SH, Lee YH, Rho NK, Park KY. Skin aging from mechanisms to interventions: focusing on dermal aging. Front Physiol. 2023 May 10;14:1195272. doi: 10.3389/fphys.2023.1195272. PMID: 37234413; PMCID: PMC10206231.
8. Hussein RS, Bin Dayel S, Abahussein O, El-Sherbiny AA. Influences on Skin and Intrinsic Aging: Biological, Environmental, and Therapeutic Insights. J Cosmet Dermatol. 2025 Feb;24(2):e16688. doi: 10.1111/jocd.16688. Epub 2024 Nov 27. PMID: 39604792; PMCID: PMC11845971.
9. Hassan SA, Saade DS, Kurban M, Rahal JA, Alameddine RM. Evaluating the Efficacy of Combined Platelet-Rich Plasma and Microneedling for Aesthetic Rejuvenation of the Periorbital Area: A Randomized, Blinded Cohort Study. J Cosmet Dermatol. 2025 Feb;24(2):e16717. doi: 10.1111/jocd.16717. Epub 2024 Dec 8. PMID: 39645648; PMCID: PMC11845936.

10. Gawdat H, Allam RSHM, Hegazy R, Sameh B, Ragab N. Comparison of the efficacy of Fractional Radiofrequency Microneedling alone and in combination with platelet-rich plasma in neck rejuvenation: a clinical and optical coherence tomography study. J Cosmet Dermatol. 2022 May; 21(5):2038-2045. doi: 10.1111/jocd.14331. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34214220.
11. Hendricks AJ, Farhang SZ. Dermatologic facial applications of Morpheus8 fractional radiofrequency microneedling. J Cosmet Dermatol. 2022 Oct;21 Suppl 1:S11-S19. doi: 10.1111/jocd.15231. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35916259.
12. Stein MJ, Vranis NM, Aston SJ. An Anatomical Approach to Radiofrequency-Assisted Facial Rejuvenation: Beyond the Treatment Gap. Aesthet Surg J. 2025 Jan 16;45(Supplement_1):S1-S9. doi: 10.1093/asj/sjae232. PMID: 39817791; PMCID: PMC11862810.
13. Weiner SF. Radiofrequency Microneedling: Overview of Technology, Advantages, Differences in Devices, Studies, and Indications. Facial Plast Surg Clin North Am. 2019 Aug;27(3):291-303. doi: 10.1016/j.fsc.2019.03.002. Epub 2019 May 22. PMID: 31280844.
14. Jia X, Feng Y. Energy-Based Skin Rejuvenation: A Review of Mechanisms and Thermal Effects. J Cosmet Dermatol. 2025 Feb;24(2):e16657. doi: 10.1111/jocd.16657. Epub 2024 Nov 1. PMID: 39485034; PMCID: PMC11837243.
15. Czajkowska J, Juszczyk J, Bugdol MN, Glenc-Ambroży M, Polak A, Piejko L, Pietka E. High-frequency ultrasound in anti-aging skin therapy monitoring. Sci Rep. 2023 Oct 18;13(1):17799. doi: 10.1038/s41598-023-45126-y. PMID: 37853086; PMCID: PMC10584894.
16. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. Arch Dermatol. 2002;138(11):1462-1470.
17. Langton AK, Halai P, Griffiths CEM, Sherratt MJ, Watson REB. The impact of intrinsic ageing on the protein composition of the dermal-epidermal junction. Mech Ageing Dev. 2016;156:14-16.
18. Oh JH, Kim YK, Jung JY, Shin JE, Chung JH. Changes in glycosaminoglycans and related proteoglycans in intrinsically aged human skin in vivo. Exp Dermatol. 2011;20(5):454-456.
19. Longo C, Pellacani G, Borsari S, Piana S, Argenziano G, Pellacani G, et al. In vivo examination of aged skin by line-field confocal optical coherence tomography: comparison with histology. Br J Dermatol. 2015;173(5):1221-1226.
20. El-Domyati M, Barakat M, Awad S, Medhat W, El-Fakahany H, Farag H. Multiple microneedling sessions for minimally invasive facial rejuvenation: an objective assessment. Int J Dermatol. 2015;54(12):1361-1369.
21. Zhang S, Chuah SJ, Lai RC, Hui JHP, Lim SK, Toh WS. MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity. Biomaterials. 2018;156:16-27.
22. Zhou BR, Zhang T, Bin Jameel AA, Xu Y, Xu Y, Guo SL, et al. The efficacy of conditioned media of adipose-derived stem cells combined with ablative carbon dioxide fractional resurfacing for atrophic acne scars and skin rejuvenation. J Cosmet Laser Ther. 2016;18(3):138-148.

УДК:612.015.6:577.161.2

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ ВИТАМИНА Д В ОМОЛАЖИВАЮЩИХ ПРОТОКОЛАХ

САБИРОВ У.Ю., БАБАКУЛОВА Г.С.

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

ХУЛОСА

YOSHARTIRUVCHI PROTOKOLLARDA D VITAMININI QO‘LLASHNING MAQSADGA MUVOFIQLIGI

Sabirov U.Yu., Babakulova G.S.

O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi Dermatovenerologiya va kosmetologiya bo‘yicha Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy tibbiyot markazi**:**

Teri qarishi – bu bir nechta darajalarda yuzaga keladigan murakkab jarayon bo‘lib, hujayraviy disfunksiyadan tortib to to‘qima va a’zolarning degeneratsiyasigacha bo‘lgan funksional pasayishlarni o‘z ichiga oladi [1]. Zamonaviy ilmiy ma’lumotlar optimal darajadagi D vitamini hujayra senesensiyasining rivojlanishini sekinlashtirishi, surunkali past darajadagi yallig‘lanish (inflammaging) darajasini kamaytirishi, mitoxondrial funksiyani yaxshilashi va terining reparativ mexanizmlari faolligini qo‘llab-quvvatlashini ko‘rsatmoqda.

Mazkur maqolada qon zardobidagi 25(OH)D darajasini me’yorlashtirishning teri qarishi jarayonlariga, xususan, antiapoptoz oqsillari orqali ko‘rsatadigan ta’siri ko‘rib chiqiladi.

Kalit so'zlar: D vitamini, hujayra senesensiyasi, teri, p53, Bcl-2, qarish.

SUMMARY

RATIONALE FOR THE USE OF VITAMIN D IN REJUVENATION PROTOCOLS

Sabirov U.Yu., Babakulova G.S.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Skin aging is a complex process that involves a decline in performance at multiple levels, ranging from cellular dysfunction to organ degeneration [1]. Recent evidence indicates that optimal vitamin D status may slow the development of cellular senescence, reduce chronic low-grade inflammation (inflammaging), improve mitochondrial function, and support the activity of skin repair mechanisms.

This article examines the impact of correcting serum 25(OH)D levels on skin aging processes through the modulation of anti-apoptotic proteins.

Keywords: vitamin D, cellular senescence, skin, p53, Bcl-2, aging.

РЕЗЮМЕ

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

Сабиров У.Ю., Бабакулова Г.С.

Старение кожи – это сложный процесс, который предполагает снижение производительности на нескольких уровнях: от клеточной дисфункции до органной дегенерации. [1]

Современные данные свидетельствуют, что оптимальный уровень витамина D может замедлять развитие клеточной сенесценции, снижать выраженность хронического низкоинтенсивного воспаления (inflammaging), улучшать митохондриальную функцию и поддерживать активность репаративных механизмов кожи.

В данной статье мы рассматриваем влияние коррекции уровня 25(OH)D в сыворотке крови на процессы старения кожи через противоапоптотические белки.

Ключевые слова: витамин D, клеточная сенесценция, кожа, p53, Bcl-2, старение.

Введение: Хронологическое (физиологическое) старение кожи представляет собой сложный многоуровневый процесс, включающий снижение функциональной активности как на клеточном, так и на тканевом уровнях. Основными внутренними факторами, ускоряющими этот процесс, считаются возраст-ассоциированный гормональный спад, а также изменения в экспрессии генов, регулирующих пролиферацию, репарацию и иммунный ответ кожи [1]. По мере увеличения возраста регенеративный потенциал кожных тканей снижается из-за накопления сенесцентных кератиноцитов, фибробластов и меланоцитов, что напрямую способствует развитию морфологических и функциональных признаков старения.

Долгое время исследования были сосредоточены преимущественно на внутриклеточных механизмах старения – повреждении ДНК, нарушениях митохондриальной функции, окислительном стрессе и укорочении теломер. Однако в последние годы внимание всё больше смещается к внеклеточным факторам: состоянию микросреды, циркулирующим регуляторам, межклеточным и межтканевым взаимодействиям. Кожа и подкожно-жировая клетчатка, благодаря большой площади и высокой метаболической активности, являются значимыми «органами-мишенями» для гормонов, цитокинов и нейромедиаторов.

Одним из ключевых компонентов этой регуляторной системы является витамин D. Кожа обладает способностью не только синтезировать прогормон витамина D, но и метаболизировать его в активные формы, которые взаимодействуют с ядерным рецептором VDR в кератиноцитах, фибробластах и иммунных клетках [2]. Через систему VDR-сигналинга витамин D участвует в поддержании кожного гомеостаза, усиливая барьерную функцию эпидермиса [3, 4] и модулируя кожный иммунитет.

Значимость витамина D для здоровья кожи подчёркивается тем, что субклинический (30–50 нмоль/л) и клинический (< 30 нмоль/л) дефицит витамина D стал глобальной проблемой [5]. На уровень витамина D влияют такие факторы, как возраст, ИМТ, фототип кожи, беременность и грудное вскармливание [6]. С возрастом способность кожи синтезировать витамин D3 существенно снижается, а скорость деградации его активных форм увеличивается [7,8], что дополнительно усугубляет возрастные изменения.

Поддержание нормального статуса витамина D3 рассматривается как важный фактор профилактики преждевременного старения и

сохранения здорового функционирования кожи [9]. Метаболиты витамина D3 – как классические ($1,25(OH)_2D_3$), так и новые, синтезируемые через путь CYP11A1, – демонстрируют широкий спектр защитных эффектов. Они регулируют воспаление, окислительный стресс, процессы дифференцировки, барьерные функции и репарацию тканей, что позволяет замедлять как хронологическое старение, так и фотостарение. Кератиноциты, фибробласты и себоциты способны локально активировать витамин D3, тем самым обеспечивая автономность кожной регуляции [10].

Одним из ключевых механизмов старения кожи является накопление сенесцентных клеток, которые формируют SASP-фенотип – секреторный профиль старения, включающий IL-6, IL-8, MMP-протеазы и другие медиаторы. Эти вещества разрушают коллаген и эластин, подавляют восстановление тканей и привлекают иммунные клетки, усиливая местное воспаление. Баланс между белками p53 и Bcl-2 играет центральную роль в решении судьбы клетки – станет ли она сенесцентной или вступит в путь апоптоза [11].

Белок p53 активируется в ответ на повреждения ДНК, окислительный стресс и укорочение теломер. Его активация инициирует задержку клеточного цикла (через p21), что даёт время для репарации. Однако при необратимых повреждениях p53 запускает апоптоз или сенесценцию. В клетках кожи хроническая активация p53, обусловленная УФ-облучением и избытком ROS, приводит к росту числа сенесцентных клеток, снижению регенерации и появлению клинических признаков старения – морщин, истончения эпидермиса и потери упругости [12].

Bcl-2, напротив, является антиапоптотическим белком семейства BCL. Он блокирует митохондриальные проапоптотические механизмы и способствует выживанию клеток. Повышенная экспрессия Bcl-2 может переводить повреждённые клетки в состояние долговременной остановки деления – сенесценцию, тогда как его снижение повышает чувствительность клеток к апоптозу. Таким образом, уровень Bcl-2 определяет, пойдёт ли клетка по пути запрограммированной смерти или попадёт в пул «живых, но старых» сенесцентных клеток [13].

Объединяя эти данные, можно заключить, что витамин D влияет на ключевые звенья старения кожи – регуляцию иммунитета, состояние клеточной микросреды, стресс-ответ, баланс p53/Bcl-2 и формирование SASP. Это делает его значимым компонентом стратегий профилактики и коррекции возрастных изменений.

Материалы и методы: Исследование выполнено на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии МЗ Республики Узбекистан. Включено 61 пациент (женщины и 20–45 лет) с клиническими признаками старения кожи. Пациентам в течении 2 месяцев назначали витамин Д по рекомендациям GrassrootsHealth based on data in Anticancer Research 31:607-612 2012 г.

Исходный уровень (нг/мл) / Ожидаемый	20	30	40	50	60
10	2000	4000	6000	10000	10000
15	1000	3000	6000	9000	10000
20		2000	5000	8000	10000
25		1000	4000	7000	10000
30			3000	6000	10000
35			1000	5000	9000
40				3000	9000

Пациенты разделены на три группы: I – недостаточность (21–30 нг/мл), II – дефицит (10–20 нг/мл), III – выраженный дефицит (5–10 нг/мл).

Схема терапии:

- I группа – холекальциферол 5000 МЕ/сут;
- II группа – 10000 МЕ/сут;
- III группа – 200000 МЕ внутримышечно однократно с последующим приёмом по 5000 МЕ/сут.

Для оценки экспрессии маркеров клеточной активности использовано иммуногистохимическое окрашивание биоптатов кожи на p53 и Bcl-2. Результаты оценивались по методике ALLRED, учитывающей процент позитивных клеток и интенсивность окрашивания.

Результаты исследования. До начала лечения: у 9 (14,8 %) пациентов выявлен выраженный дефицит витамина D; 26 (42,6 %) – дефицит; 11 (18 %) – недостаточность;15 (24,6 %) – нормальный уровень.

После терапии холекальциферолом: выраженный дефицит и дефицит не выявлены; у 6 (11,3 %) пациентов наблюдалась недостаточность; 47 (88,7 %) – нормальный уровень 25(OH)D.

Это свидетельствует о нормализации витаминного статуса у большинства пациентов.

Изменения экспрессии Bcl-2 и p53:

- до лечения у 10 % пациентов с выраженным дефицитом витамина D наблюдалась отрицательная реакция Bcl-2,
- у 50 % – слабоположительная,
- после лечения отрицательных реакций не зафиксировано, а у 20 % пациентов отмечено высокое повышение экспрессии Bcl-2 (+++).

По p53 наблюдалось обратное:

- исходно высокий уровень p53 при дефиците витамина D,

- после терапии – снижение активности и переход к слабоположительной реакции (+1).

Обсуждение результатов. Полученные данные демонстрируют, что коррекция уровня витамина D оказывает выраженное влияние на ключевые молекулярные маркеры старения кожи, включая антиапоптотический белок Bcl-2 и стресс-ассоциированный маркер p53. Эти изменения согласуются с современными представлениями о роли витамина D в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и иммунного ответа кожи.

Установлено, что до начала терапии большинство пациентов имели сниженный уровень 25(OH)D, что соответствует глобальной эпидемиологической тенденции дефицита витамина D, особенно среди женщин молодого и среднего возраста. У 57,4 % обследованных выявлен дефицит различной степени выраженности, что согласуется с литературными данными, указывающими на ухудшение синтеза витамина D в коже и нарушение его метаболизма с возрастом и под влиянием внешних факторов.

После проведённой коррекции витаминного статуса с использованием различных доз холекальциферола, подобранных в зависимости от исходного уровня 25(OH)D, отмечено значительное улучшение показателей: практически у всех пациентов удалось достичь нормального диапазона концентрации витамина D. Это свидетельствует о высокой эффективности выбранной схемы терапии, соответствующей рекомендациям GrassrootsHealth и данным исследования Anticancer Research.

Изменения экспрессии маркеров Bcl-2 и p53 подтверждают биологическую значимость нормализации уровня витамина D для процессов старения кожи. До лечения у пациентов с выраженным дефицитом витамина D отмечалась сниженная экспрессия Bcl-2, что указывает на повышенную восприимчивость клеток к апоптозу и активации стресс-индуцированных путей повреждения. Повышение уровня этого белка после терапии отражает восстановление клеточной устойчивости и улучшение выживаемости клеток дермы и эпидермиса. Фиксация высокоположительных (+++) реакций у 20 % пациентов после лечения демонстрирует активизацию защитных механизмов, что согласуется с известным влиянием метаболитов витамина D на митохондриальную функцию, окислительный стресс и процессы репарации.

В противоположность этому, экспрессия p53 исходно была повышена у пациентов с дефицитом витамина D, что свидетельствует о наличии выраженного повреждения ДНК, оксидативного стресса и активации механизмов клеточного старения. Снижение уровня p53 после терапии отражает уменьшение стрессовой нагрузки на клетки и улучшение состояния микросреды кожи. Перевод реакции в слабоположительную (+1) у большинства пациентов указывает на нормализацию клеточного цикла и снижение тенденции к сенесценции. Это согласуется с данными о способности витамина D уменьшать продукцию ROS, снижать активность SASP-факторов и стабилизировать процессы дифференцировки кератиноцитов.

Таким образом, наблюдаемая динамика экспрессии p53 и Bcl-2 демонстрирует, что коррекция дефицита витамина D приводит к снижению уровня клеточного стресса и способствует восстановлению регенеративного потенциала кожи. Эти результаты подтверждают, что витамин D является значимым модулятором процессов старения и может рассматриваться как важный компонент антиэйдж-протоколов. Его влияние на баланс между апоптозом и сенесценцией, а также на активность SASP-компонентов, делает его перспективной мишенью для профилактики возрастных изменений кожи и улучшения её структурно-функционального состояния.

Выводы:

1. Дефицит витамина D широко распространён среди пациентов с признаками раннего старения кожи. У более чем половины обследованных (57,4 %) выявлены недостаточность и дефицит 25(OH)D, что подтверждает высокую актуальность оценки и коррекции витаминного статуса у данной группы пациентов.

2. Используемая схема коррекции уровня витамина D оказалась высокоэффективной. Через 2 месяца терапии нормализация уровня 25(OH)D достигнута у 88,7 % пациентов, выраженный дефицит полностью устранён. Это подтверждает целесообразность применения индивидуализированных доз холекальциферола, подобранных в соответствии с исходными показателями.

3. Коррекция дефицита витамина D приводит к выраженным изменениям молекулярных маркеров клеточного старения кожи.

Экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2 значительно увеличилась, включая появление высокоположительных (+++) реакций у 20 % пациентов.Это указывает на усиление защитных механизмов клеток и снижение их восприимчивости к стресс-индуцированному апоптозу.

4. Снижение экспрессии p53 после терапии отражает уменьшение клеточного стресса и повреждения ДНК. Исходно повышенный уровень p53, связанный с дефицитом витамина D, после лечения уменьшился до слабой (+1) реакции, что свидетельствует о снижении сенесцентной нагрузки и нормализации клеточного цикла.

5.Восстановление уровня витамина D благоприятно влияет на регенеративный потенциал кожи. Нормализация баланса p53/Bcl-2, снижение активности SASP-компонентов и стабилизация процессов дифференцировки клеток создают ус-

ловия для улучшения структурно-функционального состояния кожи и замедления возрастных изменений.

6. Витамин D может рассматриваться как важный компонент антиэйдж-протоколов. Полученные результаты подтверждают, что оптимальный уровень витамина D играет ключевую роль в поддержании кожного гомеостаза, снижении воспаления, уменьшении окислительного стресса и предотвращении преждевременного старения кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Qing Tan, Na Liang, Xiaoqian Zhang and Jun Li* Dynamic Aging: Channeled Through Microenvironment REVIEW article 2021
2. Krutmann J., Schikowski T. Skin Aging and Environmental Factors. J Invest Dermatol. 2021;141(4):938-944.
3. Бикле Д.Д. Витамин D: новые концепции его метаболизма и функции на базовом и клиническом уровнях. Дж. Эндокр. Сок. 2020;4:bvz038. doi: 10.1210/jendso/bvz038. [DOI] [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
4. Ода Й., Ху Л., Нгуен Т., Фонг К., Чжан Дж., Го П., Бикле Д.Д. Рецептор витамина D необходим для размножения, миграции и дифференциации эпидермальных стволовых клеток и потомства во время восстановления кожных ран. Дж. Расследование. Дерматол. 2018;138:2423–2431. doi: 10.1016/j.jid.2018.04.033. [DOI] [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
5. Холик М.Ф. Пандемия дефицита витамина D: подходы к диагностике, лечению и профилактике. Преподобный Эндокр. Метаб. Бессор. 2017;18:153–165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
6. Serdar M.A., Batu Can B., Kilercik M., Durer Z.A., Aksungar F.B., Serteser M., Coskun A., Ozpinar A., Unsal I. Анализ изменений уровня паратиреоидных гормонов и 25 (OH) витамина D в отношении возраста, пола и сезона: исследование по добыче данных. Дж. Мед. Биохимия. 2017;36:73–83. doi: 10.1515/jomb-2017-0002. [DOI] [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
7. MacLaughlin J., Holick M.F. Старение снижает способность кожи человека вырабатывать витамин D3. Дж. Клин. Расследование. 1985;76:1536–1538. doi: 10.1172/JCI112134. [DOI] [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
8. Новак Я., Худзик Б., Ягельски П., Кулик-Купка К., Даникевич А., Зубелевич-Шкодзиньска Б. Отсутствие сезонных вариаций концентрации витамина D среди госпитализированных пожилых пациентов. Инт. Дж. Окружают. Рез. Общественное здравоохранение. 2021;18:1676. doi: 10.3390/jerph18041676.[DOI] [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
9. Хаусслер М.Р., Хаусслер К.А., Уитфилд Г.К., Хсие Дж.С., Томпсон П.Д., Бартель Т.К., Бартик Л., Иган Дж.Б., Ву Й., Кубичек Дж.Л. и др. Ядерный рецептор витамина D контролирует экспрессию генов, кодирующих факторы, которые питают «Фонтан молодости» для опосредования здорового старения. Дж. Стероидная Биохимия. Мол. Биол. 2010;121:88–97. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.019. [DOI] [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
10. Krämer C., Seltmann H., Seifert M., Tilgen W., Zouboulis C.C., Reichrath J. Характеристика эндокринной системы витамина D в себоцитах человека in vitro. Дж. Стероидная Биохимия. Мол. Биол. 2009;113:9–16. doi: 10.1016/j.jsbmb.2008.10.010. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
11. Antioxidants (Basel) 2023 Feb 10;12(2):444. doi: 10.3390/antiox12020444

Hallmarks and Biomarkers of Skin Senescence: An Updated Review of Skin Senotherapeutics

12. Nucleic Acids Res. 2007 Oct 16;35(22):7475–7484. doi: 10.1093/nar/gkm744Two faces of p53: aging and tumor suppression
13. Biochem Biophys Res Commun 2002 Oct 25;298(2):282-8.

doi: 10.1016/s0006-291x(02)02454-3.Bcl-2 can promote p53-dependent senescence versus apoptosis without affecting the G1/S transition

УДК: 616-002.73-022.1/3

ДУНЁДА МОХОВ (ЛЕПРА) КАСАЛЛИГИНИНГ ТАРҚАЛГАНЛИГИ ТЎҒРИСИДА

Э.Х. ЭШБОЕВ

Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт институти

РЕЗЮМЕ

О РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРОКАЗОЙ (ЛЕПРА) В МИРЕ

Э.Х. Эшбоев

В статье автор анализирует распространенность проказы по всему миру за последние 4 года. Вместе с тем, была изучена ситуация в странах с наибольшим распространением заболевания.

Ключевые слова: проказа, эпидемиология, миграция.

SUMMARY

ON THE PREVALENCE OF LEPROSY IN THE WORLD

E.Kh. Eshboyev

In the article, the author analyzes the prevalence of leprosy worldwide over the past 4 years. At the same time, the situation in the countries where the disease is most widespread was studied.

Keywords: leprosy, epidemiology, migration.

ХУЛОСА

ДУНЁДА МОХОВ (ЛЕПРА) КАСАЛЛИГИНИНГ КЕНГ ТАРҚАЛГАНЛИГИ ТЎҒРИСИДА

Э.Х. Эшбоев

Мақолада муаллиф сўнгги 4 йил ичида бутун дунё бўйлаб мохов касаллигининг тарқалишини таҳлил қилади. Шу билан бирга, касаллик энг кўп тарқалган давлатлардаги ҳолат ўрганилди.

Калит сўзлар: мохов, эпидемиология, миграция.

Мохов (син: Ганзен касаллиги, лепра, ханseниоз, проказа) сурункали юқумли касаллик бўлиб, уни микобактериялар (M.leprae, M.lepromatosis) қўзғатади. Дастлаб юқори нафас тизимининг шиллиқ соҳаси (бурун бўшлиғи) зарарланади, кейинчалик тери, периферик нерв тизими ва ички аъзолар жароҳатланади. Касаллик бошқа хасталиклардан инкубацион даврининг (3–4 ойдан 5–6 йилгача, ҳатто 15–25 йилгача, баъзан 30–40 йил) узоқ кечиши, продромал белгиларининг ноаниқлиги, дастлабки клиник белгиларининг турли-туманлиги, объектив симптомларнинг мураккаблиги билан ажралиб туради. Мохов касаллигининг қўзғатувчиси 1874 йили норвегиялик микробиолог Ганзен томонидан (муаллифнинг тўлиқ номи Gerhard Henrik Armauer Hansen, 1841–1912) аниқланган. Мохов микобактериялари облигат ҳисобланиб, кўпроқ ҳужайралар ичида жойлашади, сунъий озиқ муҳитларда ундиришнинг иложини ҳали биронта мутахассис топганича йўқ (4, 6, 12).

Мохов қўзғатувчилари Mycobacterium leprae ва Mycobacterium lepromatosis ҳисобланади. Ушбу микроорганизмлар Mycobacteriaceae оиласига мансуб бўлиб, кислота ва спиртга чидамли, грамм-мустақил, узунлиги 1–7 мкм ва диаметри 0,2–0,5 мкм бўлган тўғри ёки эгри таёқчасимон бактериялардир. M. leprae паст ҳарорат ва қуритиш шароитида узоқ вақт яшовчанлигини сақлаб қолади. Ушбу бактерияга ниҳоятда секин ўсиш хос бўлиб, бир бўлиниш тахминан 12 сутка давом этади. Касаллик қўзғатувчиси облигат ҳужайра ички паразит ҳисобланади. M. leprae одам макрофагларида узоқ муддат персистенция қилиши мумкин, бу антиген ўзгарувчанлиги каби турли механизмлар билан таъминланади. Шу сабабли мохов диспансерларидан амбулатор даволашга чиқарилган, персистенцияланувчи шаклдаги беморлар инфекция манбаи бўлиб қолиши мумкин (5, 10).

2008 йилда мохов иккинчи қўзғатувчиси – M. lepromatosis аниқланган бўлиб, у M. leprae дан фарқли равишда кислота-барқарор эмас ва асосан оғир диффуз лепроматоз мохов шаклини келтириб чиқаради (15).

Мохов бошқа юқумли касалликлардан узоқ инкубацион даври билан ажралиб туради, инфекция асосан ҳаво-томчи йўли билан юқиши тан олинган, бироқ қон сўрувчи ҳашаротлар чақиши ва шикастланган тери орқали юқиш эҳтимоли ҳам инкор этилмайди. Мохов кам юқумли касаллик ҳисобланади. Зарарланиш кўпинча даволанма-

ган бемор билан узоқ ва яқин мулоқот натижасида, такрорий мулоқот фонида сенсибилизация кучайиши, организм қаршилик қобилиятининг пасайиши (етарли овқатланмаслик, оғир жисмоний юклама, тез-тез шамоллаш, алкоголизм ва бошқа интоксикациялар) ҳамда иммуногенетик мойиллик туфайли юзага келади (1, 2, 11, 14)

Мохов касаллигининг маълум бир ҳудуд аҳолиси орасида тарқалиши ижтимоий омилларнинг, яъни одамларнинг иқтисодий-ижтимоий яшаш даражаси, умумий ва санитария гигиеник маданиятининг ривожланганлиги билан ҳам чамбарчас боғлиқдир (3, 7, 14).

Сир эмаски, иқтисодий ва маиший шарт-шароитларнинг танглиги бутун бир жамиятнинг, ирқнинг ёки миллатнинг барча инфекцияларга резистентлигини сусайтиради.

Касаллик аксарият ҳолларда бемордан у билан яқиндан узоқ вақт маиший мулоқотда бўлганда юқади. Санитария-гигиеник шарт-шароитларнинг, хусусан, ижтимоий маданиятнинг пастлиги юқиш жараёнини тезлаштиради ва даражасини доимий равишда ошириб боради.

Узоқ вақт мохов (мохов) касаллигини ўша пайтдаги шифокорлар, қолаверса, оддий халқ наслдан наслга ўтувчи касаллик деб ҳисоблаб келишган Мохов касаллиги аниқланган оилалар, ҳаттоки, катта бир қишлоқлар аҳолиси қувғунга учраган. Уларни бутунлай турган жойларидан ҳайдашган, хонавайрон қилишган. Бу шафқатсиз жараён бутун дунёда XIX асрнинг ниҳояси XX асрнинг бошигача давом этган. Норвегиялик олим 1874 йили А. Ганзен касалликнинг қўзғатувчиси микобактериялар эканлигини исботлаб берди ва бу инфекция M.leprae ёки Ганзен таёқчалари номи билан аталадиган бўлди ва касалликнинг наслийлик назариясига чек қўйилди (8, 9).

Биринчи бор худди шу олим беморларни бир жойга йиғиб, ташқаридан йиғилган садақа ва ўзининг жамғармаси ҳисобига алоҳида овул (посёлка)да беморларнинг яшашини ташкил қилди. Кейин маълум бўлдики, чиқиб кетган қишлоқларда янги аниқланган моховлар сони кескин камайиб кетди, бу изланишлар аста-секин моховхона (лепрозория)лар пайдо бўлишига сабаб бўлди (6, 8).

Ушбу мақола орқали биз мохов касаллигининг дунёда ҳозирги кунда кенг тарқалганлигини ўрганишни мақсад қилиб қўйдик. Умуман олганда, мохов касаллиги энг қадимий касалликлардан ҳисобланади. Жуда кўп олимлар мохов хасталигини одам пайдо бўлиши билан юзага келган дейишади (5).

XII–XIV асрлар мобайнида мохов дунёнинг ҳамма қисмида кенг тарқалган. Бир томонидан камбағаллик, ночорлик, иккинчи томонидан тинимсиз урушлар туфайли юз берган аҳоли миграцияси моховнинг дунёда кенг тарқалишига олиб келган, ҳатто қатор жойларда турғун эпидемик ўчоқлар пайдо бўлган (2, 4).

XVI–XVII асрда биринчи Буюк Британия ва Франция қироллигини ўзида икки мингдан ортиқ моховлар яшайдиган қишлоқлар мавжуд бўлган. Германия, Норвегия, Португалия, айниқса, Испанияда моховлар кун кўриш учун кўчаларда тентираб юришган (16, 17).

Италия, Греция, Франция, Дания каби мамлакатларда касаллик ўчоқларининг қолдиғи ҳозир ҳам бор. Дунёнинг Африка, Лотин Америкаси, Осиё Узоқ Шарқ ўлкаларидаги касалликнинг ўчоқлари шунчалик катта бўлганки, бу жойлардан йилига миллион-миллионлаб янги беморлар қайд қилинган ва бу жараён XX асрнинг иккинчи ярмигача давом этди (18, 19).

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан 2024 йилда берилган маълумотларга қараганда ҳар йили дунёнинг 125–127 та давлатларида мохов янгидан қайд қилинади. Шулардан Африкада 34 та давлат, 19 таси Америкада, 22 таси Шарқий Ўрта Ер денгизи, 28 таси Европа, 11 таси Жанубий-Шарқий Осиё ва 13 таси Тинч океанининг ғарбий соҳаси ҳудудларига тўғри келади (8, 20).

Жами ушбу давлатларда 2024 йили 172717 нафар беморлар қайд қилинган, уларнинг 40,2 % и (69394 та) – аёллар, 5,4 % и (9397 нафар) – болалардир. 9157 нафар беморда асаб тизими ва терида жиддий зарарланиш кузатилган. 2023 йилда эса янгидан рўйхатга олинганлар сони 182815 нафар бўлиб, йил давомида 10098 нафарга камайган. 100000 аҳолига интенсив кўрсаткич 0,21 ни ташкил қилган. Ушбу ҳисобда турганларнинг 61,0 %и Ҳиндистон, 11,0 %и Бразилия, 9,0 %и Индонезияга тўғри келади.

1-жадвал

Жаҳонда мохов касаллиги энг кўп қайд қилинадиган мамлакатлар рўйхати

№	Мамлакатлар	Йиллар				
		2024	2023	2022	2021	2020
1.	Конго	3038	3945	3720	4148	3385
2.	Бангладеш	3519	3639	2988	2872	3766
3.	Бразилия	22129	22773	19635	18318	17979
4.	Эфиопия	2523	2395	2966	2589	2591

5.	Ҳиндистон	100957	107851	103819	75397	65147
6.	Мадагаскар	1713	1659	1450	1290	1346
7.	Мозамбик	2863	2752	2608	2639	2065
8.	Мяньма	1170	1338	1234	595	1877
9	Непаль	2472	2522	2285	2397	2304
10.	Нигерия	1770	2425	2393	2398	1417
11.	Филиппин	1707	1357	1005	967	1150
12.	Танзания	1255	1454	1705	1511	1192

Марказий Осиёда ўтган асрнинг ниҳоясида мохов касаллигини элиминация қилиш бўйича жуда катта ютуқларга эришилди. Ҳозир бу ҳудудларда касалликнинг аниқланиши спорадик ҳолатга туширилган. Биз 2-жадвалда мохов касаллигининг Республикамиз аҳолиси билан урфи, дини бир-бирига яқин бўлган давлатларда охирги 5 йил ичида қайд қилинган беморлар сони билан қизиқдик. Ундан кўриниб турибдики, Миср, Малайзия, Покистон ва Таиланд каби мамлакатларда мохов ҳали ҳам муаммоли масалалардан ҳисобланади (18, 19, 20).

2-жадвал

Ўзбекистон Республикаси билан урфи, дини ва эътиқоди бир-бирига яқин бўлган мамлакатларда мохов касаллигининг қайд қилиниш даражаси

№	Мамлакатлар	Йиллар				
		2024	2023	2022	2021	2020
1.	Афғонистон	6	12	7	19	22
2.	Миср	521	583	395	361	316
3.	Қозоғистон	0	0	0	0	0
4.	Қирғизистон	0	0	0	0	0
5.	Малайзия	269	239	164	142	175
6.	Туркманистон	0	0	0	0	0
7.	Покистон	217	236	259	285	225
8.	Қатар	21	33	17	23	28
9.	Саудия Арабистони	23	26	19	25	16
10.	Туркия	6	2	2	0	4
11.	Таиланд	80	82	73	62	89
12.	Тожикистон	0	0	0	1	0
13.	Ўзбекистон	2	0	2	1	0

Мохов билан ҳайвонлар касалланмайди, фақатгина 9 белбоғли броненосецларга сунъий иммун танқислиги юзага келтирилгандан сўнг (улар рентген нурлари билан нурлантирилади) лаборатория шароитида юқтириш мумкин, шунинг учун ҳам табиатда касаллик манбаи бемор одам ҳисобланади.

Россия Федерациясининг Волгабўйи, Сибир, Узоқ Шарқ қисми, айниқса, Амур дарёси соҳили, Камчатка оролларида бир пайтлари моховлар жуда кўп бўлган. Волга дарёси ёқасида жойлашган Астрахан губернаторлигида ҳозир ҳам спорадик тарзда беморлар қайд қилинади. 2020 йилга келиб жами рўйхатда турган 300 нафар беморларнинг 80–90 % қисми Астрахан вилояти ҳиссасига тўғри келади (8, 10).

Кўпчилик олимлар касалликнинг эпидемик ўчоқлари пайдо бўлишини дарё, денгиз каби улкан сув ҳавзалари билан боғлашади. Сабаби дунёдаги мохов касаллигининг ўчоқлари аксарият ҳолларда дарёларнинг денгизларга қуйилиши жойларида, яъни дельта атрофида жойлашган. Масалан: Россиянинг Волга дарёсининг Касбий денгизига қуйилиши қисмида Астрахан губернияси, унинг Жанубий томонида Туркманистон, Озарбайжон ва Эрон, Шарқий томонида Қозоғистонлик маҳаллий аҳоли орасида XIX асрда моховлар жуда кўп қайд қилинган (4, 8).

Аёллар билан эркаклар орасида касалланиш 2 ҳисса фарқ бор (1:2). Аксарият оғир жисмоний иш, алкоголизм вақтида оқсилларга бой бўлган таомларни емаслик, уйдан ташқарида кўп бўлиши эркакларнинг бироз кўпроқ касалланишига олиб келади (1, 4).

Кейинги йилларда дунё аҳолиси орасидаги ички ва ташқи миграциянинг ошиб бориши натижасида мохов касаллиги тез-тез қайд қилинадиган бўлиб қолди. Жаҳон Соғлиқни

Сақлаш Ташкилотининг берган маълумотларига кўра, ҳар куни дунёда 450– 500 нафардан ортиқ янги беморлар қайд этилмоқда. Айниқса, Бразилия, Ҳиндистон, Индонезия, Непал ва Шри-Ланка каби давлатларда фақатгина 0–14 ёшгача бўлган ҳар бир миллион болалар орасида мохов билан касалланиш 21,23 дан 34,68 гача боради. Дарҳақиқат, болалар орасида касалланишнинг юқори бўлиши албатта келажакда катталар орасида касалланиш юқори бўлишини таъминлайди. Айтиш жоизки, дунёнинг кам ривожланган 23 та (Ангола, Бангладеш, Конго, Эфиопия, Мадагаскар, Мозамбик, Сомали, Филиппин ва б.) давлатларида ҳанузгача мохов билан касалланиш давлат миқёсида муаммо ҳисобланади (19, 20).

Испания, Франция, Португалия, Россия, Швеция, Туркия, Германия ва АҚШ каби ривожланган давлатларда ҳам кейинги 5–10 йил ичида мохов касаллиги қайд қилинадиган бўлиб қолди. Лекин уларнинг 80–90 % ташқаридан, жумладан, Лотин Америкаси, Африка ва Осиёдан кириб келган мигрантлар ҳисобига рўй бермоқда. Япония давлатида эса азалдан ҳанузгача касалликнинг эндемик ўчоқлари мавжуд (15).

3-жадвалда қайд қилинган давлатларда мохов касаллигининг учраши даражаси кўрсатилган.

3-жадвал

№	Мамлакатлар	Йиллар				
		2024	2023	2022	2021	2020
1.	Франция	19	6	18	12	7
2.	Германия	1	1	3	2	0
3.	Португалия	17	0	0	6	5
4.	Россия	0	0	0	6	3
5.	Испания	8	7	10	0	2
6.	Швеция	8	8	0	0	7
7.	Туркия	6	2	2	0	4
8.	Япония	12	4	2	3	4
9.	Украина	3	3	5	0	0
10.	АҚШ	0	369	136	0	159

Кейинги йилларда олиб борилган илмий тадқиқотлар касалликка барча ирқ ёки миллат вакиллари чалиниши мумкинлигини, биронта халқда моховга қарши «махсус резистентлик» йўқлигини кўрсатди. Лекин масаланинг иккинчи томони бор, аҳолининг яшаши учун маиший, ижтимоий-иқтисодий ва санитар ҳолат яхши бўлмас экан, шу жойда истиқомат қилувчи аҳолида аксарият юқумли касалликларга бўлган иммунитет, шу жумладан, моховга бўлган иммун резистентлик пасаяди. Мохов касаллиги билан барча ёшдаги одамлар касалланиши мумкин (бундан гўдаклар мустасно), аммо минтақадаги аҳоли орасида бацилляр беморларнинг сони, иккинчидан, касалликнинг юқумли хили (лепроматоз мохов) қанчалик кўп бўлса, касалликка мойил одамларга, аввалambор, мулоқотда бўлган болаларга юқиш даражаси юқори бўлади.

Хулоса. Мохов касаллигини ўз вақтида аниқлаш, айниқса, юқори эндемик мамлакатлардан келаётган мигрантлар ва мажбурий кўчирилган шахслар орқали касаллик тарқалишини олдини олиш Жаҳон соғлиқни сақлаш тизими учун жиддий ва долзарб муаммолардан ҳисобланади. Хорижий фуқаролар ва фуқаролиги бўлмаган шахсларнинг соғлиғини назорат қилиш устувор вазифалардан биридир. Ўзбекистон Республикасида амалдаги қонунчиликка мувофиқ, норезидент шахслар мамлакат ҳудудига киришда тиббий кўрикдан ўтиши лозим. Бироқ ушбу кўрик жараёни комплекс методологик платформа етишмаслиги билан мураккаблашмоқда.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. Абдиров Ч. А. Стратегия на элиминацию лепры в аспекте диспансеризации групп повышенного риска заболеваемости лепрой и рецидива: методические рекомендации – Нукус: Каракалпакстан, 1996. – 20 с.
2. Бабажанов.Х.Р., Мохов касаллигининг эпидемиологик хусусиятлари, унинг профилактикасини такомиллаштириш (Хоразм ва Сурхондарё вилоятлари мисолида): дис. докт. философии (PhD) – Т., 2022. – 49 с.
3. Дуйко В. В. Особенности организации противолепрозных мероприятий в России на современном этапе // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2013. – № 2.– С. 20–22.

4. Ещанов Т.Б., Абдиров Ч.А., Ющенко А.А., Урляпова Н.Г Организация и научные основы ликвидации лепры в каракалпакской эндемической зоне – Нукус: Каракалпакстан, 2003. – 168 с.
5. Меснянкина О.А. Совершенствование диагностики осложнений лепрозного процесса: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.10 – Москва, 2010. – 26 с.
6. Мухамадиева К.М., Косимов.А.М., Исматуллоева.С.С. Лепра/Хансениаз. Этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Учебное пособие – Душанбе, «Русская литература», 2020. – 112 стр.
7. Ниязов Х. А. Бухоро ва Навоий вилоятларида аниқланган моховга (лепрага) чалинган беморларнинг ретроспектив таҳлили // Проблемы биологии и медицины. – 2010. – № 2 (61). – С. 98–99.
8. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Семенова В.Г., Смольянникова В.А., Нефедова М.А. Рецедив лепры, развившийся после прекращения противолепрозной терапии // Вестник дерматологии и венерологии. –М., 2016. – № 6. – С. 66–72.
9. Руководство по диагностике, лечению и профилактике лепры. – Астрахань: Всемирная организация здравоохранения, 2019. – 105 с.
10. Сароянц В.Л., Арнаудова К.Ш., Абрамов Д.Д., Трофимов Д.Ю «Разработка лабораторной диагностики лепры с помощью полимеразной цепной реакции» // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Том 63, № 1. – С. 55-59.
11. Файзиев. Я.М. Ўзбекистон Республикаси ҳудудида аниқланган моховга чалинган беморларнинг миллати бўйича таҳлили ва жинси бўйича тақсимоти // IX Республиканской съезд эпидемиологов, гигиенистов, санитарных врачей инфекционистов Узбекистана: тезисы научных работ. – Ташкент, 2010. – С.154.
12. Эшбоев Э.Х., Бабажанов Х.Р., Махсудов М.Р., Худайназаров С.Қ. Терининг юқумли ва паразитар касалликлари ҳамда уларнинг лаборатория диагностикаси: монография – Тошкент: «Zilol buloq» нашриёти, 2021. – 256 б.
13. Эшбоев Э.Х., Файзиев Я.М. Наманган вилоятида мохов касаллиги бўйича эпидемик жараённинг ўзига хос хусусиятлари // Тезисы научных работ Республиканской научно-практической конференции «Современные проблемы дерматовенерологии и косметологии» посвященной «Году гормонично развитого поколения» – Ташкент, 2010. – 88 б.
14. Эшбоев.Э.Х., Драбик. Р., Нуратдинова. З.К. Эски касаллик ўчоғи – янги касаллик манбаи // Ўзбекистон Республикаси дерматовенерологларнинг VII қурултойи материаллари. – Тошкент, 2017 – 116 б.
15. World Health Organization. Global leprosy: situation 2016-2020. – 2016. – P. 1-20.
16. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. (2018). Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. http://www.who.int/iris/handle/10665/274127. License: CC BY-NC- SA 3.0 IGO.
17. Regional Office for South-East Asia, World Health Organization. (2016). Global Leprosy Strategy 2016-2020: Accelerating towards a leprosy-free world. WHO Regional Office for South-East Asia. http://www.who.int/iris/handle/10665/208824.
18. Regional Office for South-East Asia, World Health Organization. (2016). Global leprosy strategy 2016-2020: accelerating towards a leprosy-free world - 2016 operational manual. WHO Regional Office for South-East Asia. http://www.who.int/iris/handle/10665/250119.
19. Regional Office for South-East Asia, World Health Organization. (2017). Global Leprosy Strategy 2016–2020. Accelerating towards a leprosy-free world. Monitoring and Evaluation Guide. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. http://www.who.int/iris/handle/10665/254907. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
20. Government of Western Australia. North Metropolitan Health Service. Mental Health, Public Health and Dental Services. Guidelines for the Diagnosis, Management and Prevention of Leprosy. February 2019.

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК:616.517:612.017-02-092

«СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ДИСФУНКЦИЮ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА»

НАЗАРОВА Б.У.

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

XULOSA

PSORIAZ ETIOPATOGENEZIDA ADAPTIV IMMUN JAVOB DISFUNKSIYASIGA ZAMONAVIY YONDASHUV

Nazarova B.U.

Respublika Ixtisoslashtirilgan Dermatovenerologiya va Kosmetologiya Ilmiy-Amaliy Tibbiyot Markazi. Toshkent, O‘zbekiston

Psoriaz – surunkali, immunitetga bog’liq rivojlanuvchi kasallik bo‘lib, uning patogenezida adaptiv immun javob disfunksiyasi muhim o‘rin tutadi. Asosiy mexanizm IL-23/Th17 faollashuvi va yallig‘lanish oldi sitokinlar (IL-17, IL-22, TNF-α) ning ortiqcha ishlab chiqarilishi bilan bog‘liq bo‘lib, bu terida surunkali yallig‘lanish va keratinotsitlar giperproliferatsiyasiga olib keladi.

T-limfotsitlar va keratinotsitlar o‘rtasidagi o‘zaro ta’sir, shuningdek genetik omillar (HLA-C, IL23R va boshqalar) immun javobning kuchayishida muhim ahamiyatga ega.

Ushbu mexanizmlarni tushunish immun yallig‘lanishning asosiy bo‘g‘inlariga yo‘naltirilgan target terapiyani ishlab chiqish uchun asos bo‘ldi.

Kalit so‘zlar: psoriaz, Th17, IL-17, adaptiv immunitet, sitokinlar.

SUMMARY

MODERN PERSPECTIVES ON THE DYSFUNCTION OF THE ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE IN THE ETIOPATHOGENESIS OF PSORIASIS

Nazarova B.U.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology Tashkent, Uzbekistan

Psoriasis is a chronic immune-mediated disease in which dysfunction of the adaptive immune response plays a key role in its pathogenesis. The main mechanism involves activation of the IL-23/Th17 axis with excessive production of proinflammatory cytokines (IL-17, IL-22, TNF-α), leading to chronic skin inflammation and keratinocyte hyperproliferation.

An important role is played by the interaction between T-lymphocytes and keratinocytes, as well as genetic factors (HLA-C, IL23R, etc.) that enhance the immune response.

Understanding these mechanisms has formed the basis for the development of targeted therapies aimed at key pathways of immune inflammation.

Keywords: psoriasis, Th17, IL-17, adaptive immunity, cytokines.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ДИСФУНКЦИЮ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

Назарова Б.У.

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное заболевание, в патогенезе которого ключевую роль играет дисфункция адаптивного иммунного ответа. Основным механизмом является активация оси IL-23/Th17 с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов (IL-17, IL-22, TNF-α), что приводит к хроническому воспалению кожи и гиперпролиферации кератиноцитов.

Важную роль играет взаимодействие Т-лимфоцитов и кератиноцитов, а также генетические факторы (HLA-C, IL23R и др.), усиливающие иммунный ответ.

Понимание этих механизмов стало основой для разработки таргетной терапии, направленной на ключевые звенья иммунного воспаления.

Ключевые слова: псориаз, Th17, IL-17, адаптивный иммунитет, цитокины

Псориаз – хронический, рецидивирующий дерматоз, который является иммуноопосредованным воспалительным заболеванием. В настоящее время распространенность псориаза по всему миру колеблется от 0,5 до 11,4 % среди взрослых (1). Заболевание сопровождается значительным снижением качества жизни, сопутствующими психоэмоциональными расстройствами, включая стресс и депрессию. Псориаз характеризуется гиперплазией эпидермиса и инфильтрацией дермы иммунными клетками. В инициировании и поддержании воспалительного процесса имеют критическое значение кератиноциты, которые играют большую роль в патогенезе заболевания, при этом характеризуются избыточной пролиферацией и нарушением их дифференцировки (2).

Развитие псориаза обусловлено сложным взаимодействием генетических, иммунологических и внешних факторов. В последние десятилетия значительное внимание уделяется роли нарушений адаптивного иммунного ответа, которые рассматриваются как один из ключевых механизмов инициации и поддержания воспалительного процесса при псориазе (3).

Современные исследования показывают, что патологическая активация Т-лимфоцитов, а также дисбаланс цитокиновых сетей приводят к формированию характерного для псориаза хронического воспаления кожи и гиперпролиферации кератиноцитов (4). Основным патогенетическим звеном псориатической болезни является гиперактивация пути IL-23/Th17/IL-17 (5). Основными продуцентами IL-17 являются: Т-хелперы 17-го типа (Th17), гамма-дельта Т-клетки (γδ Т-клетки), врождённые лимфоидные клетки 3-го типа (ILC3), естественные киллеры Т-клетки (NKTклетки), CD8+ Т-лимфоциты (Tc17), нейтрофилы (6).

Адаптивный иммунитет при псориазе характеризуется преимущественной активацией Т-клеточных популяций, прежде всего CD4+ Т-хелперов и CD8+ цитотоксических лимфоцитов. После активации дендритными клетками в регионарных лимфатических узлах Т-лимфоциты мигрируют в кожу, где они секретируют широкий спектр провоспалительных цитокинов. Наиболее значимыми среди них являются интерлейкин-17 (IL-17), интерлейкин-23 (IL-23), интерлейкин-22 (IL-22), фактор некроза опухоли-α (TNF-α) и интерферон-γ. Эти медиаторы формируют сложную цитокиновую сеть, которая поддерживает хроническое воспаление и стимулирует патологическую пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов (7). Интерлейкин 17 (IL-17) – это провоспалительный цитокин, который находится в центре интенсивных исследований из-за его решающей роли в патогенезе не только псориаза, также различных заболеваний во многих медицинских специальностях (8).

Особое значение в патогенезе псориаза имеет ось IL-23/Th17, которая в настоящее время рассматривается как центральный иммуно-патогенетический механизм заболевания (9). Дендритные клетки кожи под воздействием различных триггерных факторов (инфекции, травмы, стресс, лекарственные препараты) начинают активно продуцировать IL-23. Этот цитокин способствует дифференцировке и поддержанию популяции Th17-лимфоцитов. В свою очередь Th17-клетки продуцируют IL-17A, IL-17F и IL-22, которые индуцируют экспрессию хемокинов, антимикробных пептидов и провоспалительных медиаторов в кератиноцитах. В результате усиливается приток нейтрофилов, Т-лимфоцитов и других клеток иммунной системы в кожу, что поддерживает хроническое воспаление и формирование псориатических бляшек (10).

Современные молекулярно-генетические исследования подтверждают участие генетических факторов, регулирующих функции адаптивного иммунитета (11). Наиболее значимыми считаются гены, связанные с антигенпрезентацией и сигнальными путями цитокинов, включая HLA-C, IL23R, IL12B, STAT3 и ряд других. Наличие определенных генетических полиморфизмов может приводить к повышенной активации Th17-ответа и усиленной продукции провоспалительных цитокинов, что повышает предрасположенность к развитию псориаза (12). Нарушения адаптивного иммунного ответа также тесно связаны с взаимодействием иммунных клеток и кератиноцитов. Кератиноциты при псориазе перестают быть исключительно структурными клетками эпидермиса и приобретают свойства активных участников иммунного ответа. Под воздействием IL-17 и TNF-α они начинают активно продуцировать цитокины (IL-1, IL-6), хемокины (CXCL1, CXCL8, CCL20) и антимикробные пептиды (β-дефенсины, кателицидин LL-37). Эти молекулы усиливают рекрутирование иммунных клеток в очаг воспаления и поддерживают патологический цикл воспаления (13).

В настоящее время понимание ключевой роли адаптивного иммунитета в патогенезе псориаза привело к разработке современных таргетных биологических препаратов. Наиболее эффектив-

ными являются моноклональные антитела, направленные против TNF-α, IL-17 и IL-23. Эти препараты способны селективно блокировать ключевые звенья иммунного каскада и значительно уменьшать воспалительный процесс и клинические проявления заболевания (14).

Таким образом, современные представления о патогенезе псориаза рассматривают заболевание как результат сложной дисрегуляции адаптивного иммунного ответа, в котором ведущую роль играют Th17-лимфоциты и связанные с ними цитокиновые сигнальные пути. Патологическая активация этих механизмов приводит к хроническому воспалению кожи, нарушению пролиферации и дифференцировки кератиноцитов и формированию типичных псориатических поражений. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов иммунной дисфункции имеет важное значение для разработки новых методов персонализированной терапии и совершенствования лечения пациентов с псориазом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Michalek IM, Loring B, John SM: A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 31(2):205–212, 2017. doi: 10.1111/jdv.13854
2. Zhou X, Chen Y, Cui L, et al: Advances in the pathogenesis of psoriasis: From keratinocyte perspective. Cell Death Dis 13(1):81, 2022. doi: 10.1038/s41419-022-04523-3
3. Притуло О. А., Рычкова И. В. Современные представления о патогенезе псориаза // ТМБВ. 2017. № . URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-patogeneze-psoriaza
4. Lowes M.A., Suárez-Fariñas M., Krueger J.G. Immunology of psoriasis. Annu Rev Immunol. 2014;32:227–255. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Vecellio M, Hake VX, Davidson C, Carena MC, Wordsworth BP, Selmi C. The IL-17/IL-23 Axis and Its Genetic Contribution to Psoriatic Arthritis. Front Immunol. 2021;11:596086. DOI: 10.3389/fimmu.2020.596086
6. Mills KHG. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. Nat Rev Immunol.2023;23(1):38–54. DOI: 10.1038/s41577-022-00746-9.
7. Hu P, Wang M, Gao H, Zheng A, Li J, Mu D, Tong J. The Role of Helper T Cells in Psoriasis. Front Immunol. 2021 Dec 15;12:788940. doi: 10.3389/fimmu.2021.788940. PMID: 34975883; PMCID: PMC8714744.
8. José María G. et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies.Autoimmunity Reviews, Volume 19, Issue 1,2020,102429, ISSN 1568-9972, https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102429. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997219302393)).
9. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. J Invest Dermatol. 2009 Jun;129(6):1339-50. doi: 10.1038/jid.2009.59. Epub 2009 Mar 26. PMID: 19322214.
10. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунный патогенез псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. - 2016. - Т. 92. - № 4. - С. 20-26. doi: 10.25208/0042-4609-2016-92-4-20-26
11. Tsoi, L. C. et al. Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants. Nat. Commun. 8, 15382 doi: 10.1038/ncomms15382 (2017).
12. Смольникова Марина Викторовна, Смирнова С. В. Генетические факторы в иммунопатогенезе псориаза и псориатического артрита // Медицинская иммунология. 2014. № 3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-faktory-v-immunopatogeneze-psoriaza-i-psoriaticheskogo-artrita (дата обращения: 14.03.2026).
13. Serebrennikova S.N., Seminsky I.Z., Guzovskaija E.V., Gutsol L.O. Inflammation as a fundamental pathological process: Lecture 2 (cellular component). Baikal Medical Journal. 2023; 2(2):6576. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-65-76
14. Hu P, Wang M, Gao H, Zheng A, Li J, Mu D, Tong J. The Role of Helper T Cells in Psoriasis. Front Immunol. 2021 Dec 15;12:788940. doi: 10.3389/fimmu.2021.788940. PMID: 34975883; PMCID: PMC8714744.
1.

УДК:616.517-06:612.017.1:616.89-036

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПСОРИАЗА

НАЗАРОВА Б.У.

ГУ «Республиканский Специализированный научно-практический медицинский центр Дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

ПСОРИАЗНИНГ ШАКЛЛАНИШИ ВА РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ВА ПСИХОСОМАТИК МЕХАНИЗМЛАРИ

Назарова Б.У.

Псориаз – иммун тизими билан боғлиқ бўлган кўп омилли сурункали касаллик бўлиб, унинг патогенезида иммун бузилишлар ва психоэмоционал омиллар муҳим ўрин тутади. Асосий механизм Th1 ва Th17 боғлиқ йўлларнинг фаоллашуви ҳамда IL-6, TNF-α ва IL-17 каби яллиғланишолди цитокинларнинг ортиқча ишлаб чиқарилиши билан характерланади.

Психоэмоционал стресс касалликнинг юзага келиши ва кучайишида муҳим триггер ҳисобланади. Гипоталамо-гипофизар-буйрак усти безлари тизимининг фаоллашуви кортизол ва нейромедиаторлар даражасининг ошишига олиб келади, бу эса иммун жавобнинг бузилиши ва яллиғланиш жараёнининг кучайишига сабаб бўлади. Сурункали стресс яллиғланишолди цитокинлар ишлаб чиқарилишини оширади ва иммун тизимнинг регулятор механизмларини сусайтиради.

Клиник жиҳатдан бу рецидивлар частотасининг ошиши, касаллик оғирлигининг кучайиши ва даволаш самарадорлигининг пасайиши билан намоён бўлади. Шунингдек, психоэмоционал бузилишлар даволашга бўлган мойилликни камайтиради ва беморларнинг ҳаёт сифатини ёмонлаштиради.

Иммун ва психосоматик механизмларнинг ўзаро таъсири псориазнинг клиник кечишини белгилайди ҳамда иммунологик ва психоэмоционал омилларни ҳисобга олган ҳолда индивидуал ёндашувга асосланган терапия зарурлигини кўрсатади.

Калит сўзлар: псориаз, стресс, цитокинлар, Th17, психосоматик омиллар.

SUMMARY

CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND PSYCHOSOMATIC MECHANISMS OF THE FORMATION AND PROGRESSION OF PSORIASIS

Nazarova B.U.

Psoriasis is a chronic immune-mediated multifactorial disease in which immune dysregulation and psychoemotional factors play a key role. The central pathogenic mechanism involves activation of Th1- and Th17-dependent pathways with increased production of proinflammatory cytokines, including IL-6, TNF-α, and IL-17.

Psychoemotional stress is considered a significant trigger for disease onset and exacerbation. Activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis is associated with elevated levels of cortisol and neuromediators, leading to immune dysregulation and enhanced inflammation. Chronic stress contributes to increased production of proinflammatory cytokines and impairment of regulatory immune mechanisms.

Clinically, this is manifested by more frequent relapses, increased disease severity, and reduced treatment effectiveness. Psychoemotional disturbances also negatively affect treatment adherence and patients' quality of life.

The complex interaction between immune and psychosomatic mechanisms determines the clinical course of psoriasis and supports the need for a personalized therapeutic approach that considers both immunological and psychoemotional factors.

Keywords: psoriasis, stress, cytokines, Th17, psychosomatic factors.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПСОРИАЗА

Назарова Б.У.

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное мультифакторное заболевание, в патогенезе которого ведущую роль играют иммунные нарушения и психоэмоциональные факторы. Ключевым ме-

ханизмом является активация Th1- и Th17-зависимых путей с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, включая IL-6, TNF-α и IL-17.

Психоэмоциональный стресс выступает важным триггером развития и обострения заболевания. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы сопровождается повышением уровня кортизола и нейромедиаторов, что приводит к дисрегуляции иммунного ответа и усилению воспаления. Хронический стресс способствует повышению продукции провоспалительных цитокинов и снижению регуляторных механизмов иммунитета.

Клинически это проявляется учащением рецидивов, утяжелением течения и снижением эффективности терапии. Психоэмоциональные нарушения также ухудшают приверженность лечению и качество жизни пациентов.

Комплексное взаимодействие иммунных и психосоматических механизмов определяет особенности течения псориаза и обосновывает необходимость персонализированного подхода к терапии с учетом как иммунологических, так и психоэмоциональных факторов.

Ключевые слова: псориаз, стресс, цитокины, Th17, психосоматические факторы.

Псориаз является хроническим дерматозом мультифакторной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, в патогенезе которого важную роль играют иммунные нарушения. Заболевание развивается как следствие неадекватной активации клеточного звена иммунитета, вызывающей воспалительный процесс с Th1-цитокиновым профилем (1). Основными факторами риска развития заболевания являются наследственная предрасположенность, инфекционные заболевания, травмы, стресс, употребление алкоголя и курение. Стрессовые жизненные события представляют собой серьезный фактор риска возникновения и рецидива заболевания, усугубляя тяжесть и продолжительность симптомов. Депрессия и тревога могут ухудшить течение болезни или вызвать резистентность к лечению или безразличие пациента, что, в свою очередь, может привести к дорогостоящему и длительному лечению. Не в последнюю очередь, сама болезнь способствует тревоге, депрессии и психологическому стрессу, создавая таким образом «порочный круг», который трудно преодолеть (2). Наряду с другими патогенетическими аспектами психологический стресс рассматривается как потенциальный фактор, провоцирующий возникновение и обострение этого заболевания. Психоэмоциональные и иммунологические механизмы тесно взаимосвязаны и формируют единый патогенетический комплекс, определяющий развитие и прогрессирование псориаза. Стрессовые события и хроническое психоэмоциональное напряжение стимулируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, повышая уровень кортизола и катехоламинов (3). Это приводит к нарушению регуляции цитокинового ответа и активации провоспалительных путей, включая IL-6, TNF-α и IL-17. Клинически это проявляется обострениями псориаза в периоды психоэмоциональной нагрузки, увеличением площади поражений, усилением зуда и более тяжелым течением заболевания. Доказано, что пациенты с выраженными психоэмоциональными нагрузками чаще демонстрируют острое начало заболевания и более частые рецидивы (4). Кроме того, психоэмоциональные факторы влияют на поведение пациента, снижая приверженность терапии и ухудшая качество жизни, что также способствует хронизации воспалительного процесса. В некоторых исследованиях подчеркивается роль психотерапевтических вмешательств, включая когнитивно-поведенческую терапию, в уменьшении тяжести и частоты обострений (5). Механизмы стресс-ассоциированного воспаления объясняются через активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (HPA axis), повышение секреции кортизола, адреналина, норадреналина, а также нейропептидов – кортикотропинрилизинг-гормона (CRH), вещества P (Substance P), нейрокинина A, вазоактивного интестинального пептида. Эти медиаторы взаимодействуют с рецепторами кератиноцитов и иммунных клеток кожи, стимулируют мастоциты и дендритные клетки, усиливая локальную продукцию IL-1β, IL-6, TNF-α и запускают параллельные пути воспаления (6). Психоэмоциональные факторы не только влияют на субъективное восприятие болезни, но и активируют иммунные механизмы воспаления. Хронический стресс усиливает продукцию проинфламматорных цитокинов и снижает регуляторные функции Т-клеток, что способствует поддержанию воспалительного каскада и обострению клинической картины (7). Таким образом, психоэмоциональные и иммунологические факторы действуют синергетически, формируя тяжесть, распространенность и длительность псориатических высыпаний (8). Хроническое нервное перенапряжение и чувство вины провоцируют иммунные нарушения, что приводит к увеличению площади поражения, усилению зуда и формированию новых бляшек на коже (9). Некоторыми исследователями определено, что у мужчин, больных псориазом, отмечаются повышение эмоционального напряжения, склонность к драматизации проблем, соматизация тревоги, депрессивные тенденции, прагматизм, снижение активности. У женщин к вышеперечисленным проявлениям добавляются аутизация, непрактичность и субъективизм (10).

Учет влияния психоэмоциональных триггеров и иммунологических нарушений позволяет проводить персонализированное лечение, включая применение биологических препаратов, иммуносупрессоров, направленных на блокаду IL-17, IL-23 и TNF-α (9). Использование комплексных психотерапевтических методов для снижения стрессовой нагрузки, коррекцию образа жизни и факторов риска, провоцирующих обострения. Синергетический подход способствует достижению более длительных ремиссий и улучшению качества жизни пациентов (11).

Таким образом, формирование клинического течения псориаза определяется комплексным взаимодействием психоэмоциональных и иммунологических факторов. Иммунологические нарушения, связанные с активацией Th17-зависимого воспалительного каскада, сочетаются с влиянием психоэмоциональных факторов, способствующих прогрессированию заболевания. Хронический стресс и нарушения адаптивного иммунного ответа усиливают воспалительный каскад и способствуют тяжести и длительности обострений. Понимание взаимосвязи между иммунной системой и психоэмоциональным состоянием пациентов имеет важное значение для разработки комплексных и персонализированных подходов к лечению псориаза.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. Stepovaya A.M. (2019) Socio-hygienic, pathogenetic, clinical aspects of the quality of life of patients suff ering from psoriasis. Izvestiya Rossiiskoi voennomeditsinskoi akademii, no 2, pp. 186–191.
2. Kouris A, Platsidaki E, Kouskoukis C, Christodoulou C. Psychological parameters of psoriasis. Psychiatriki. 2017 Jan-Mar;28(1):54-59. doi: 10.22365/jpsych.2017.281.54. PMID: 28541239.
3. Гуцол Л.О., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Стресс (общий адаптационный синдром). Байкальский медицинский журнал. 2022;1(1):70-80. https://doi.org/10.57256/2949-0715-2022-1-70-80
4. Смирнова И.О., Кубанова А.А. Псориаз: иммунологические и психоэмоциональные аспекты заболевания // Вестник дерматологии и венерологии. 2012. № 6. С. 16–21.
5. Fortune, D.G., et al. (2002). Psychological factors in psoriasis: a review. British Journal of Dermatology, 146(4), 699–707.
6. Курбанов Ш.И., Толибов М.М. Влияние психоэмоционального стресса на иммунные механизмы развития псориаза// 2025. № 1. URL: https: //cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-psihoemotsionalnogo-stressa-na immunnye-mehanizmy-razvitiya-psoriaza .
7. Arndt, J., et al. Stress and psoriasis: a review of the evidence and clinical implications.2008 // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 22(12), 1412–1418.
8. Катунина О.Р. Психосоматические аспекты псориаза и влияние стрессовых факторов на течение заболевания.Вестник дерматологии и венерологии. 2016. № 4. С. 24–29.
9. Dorozhenok IYu, Ilina EV. Psychosomatic aspects of psoriasis (review). Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2021;24(3):251–262.DOI: https://doi.org/10.17816/dv71927
10. Griffiths C.E.M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E., Barker J.N. Psoriasis. Lancet. 2021;397(10281):1301–1315.https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32549-6
11. Fortune D.G., Richards H.L., Kirby B., McElhone K., Markham T., Rogers S., Griffiths C.E.M. Psychological distress in patients with psoriasis: the role of stress and coping.British Journal of Dermatology. 2003;148(4):891–897.https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05209.x

1.

УДК: 616.5-002.1:615.37:615.275

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА И ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ: ПРЕИМУЩЕСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ

ХАИТОВ К.Н., КУРБОНОВ О.Ж., *МУХАМЕДОВ Б.И.*

Ташкентский государственный медицинский университет, г. Ташкент

ХУЛОСА

ATOPIK DERMATITDA GORMONAL TERAPIYAGA MUQOBIL SIFATIDA MONOKLONAL ANTITANACHALAR VA YANUS-KINAZ INHIBITÖRLARI: AFZALLIKLARI VA CHEKLOVLARI

Xaitov K.N., Qurbonov O.J., Muxamedov B.I.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent shahri

Maqsad: atopik dermatitda monoklonal antikorlar va Yanus kinaza ingibitorlarini qo‘llash bo‘yicha zamonaviy adabiyot va klinik tadqiqotlarni tahlil qilish hamda ularning samaradorligi va xavfsizligini gormonal (steroid) davolash bilan solishtirish.

Usullar: 2018–2024 yy. davomidagi adabiyotlar PubMed, Google Scholar va boshqa bazalarda qidirildi; kalit so‘zlar (ingliz va rus tillarida) bo‘yicha tegishli maqolalar tanlab olindi. Tanlangan manbalar qatoriga randomizatsiyalangan nazoratli sinovlar, meta-tahlillar, adabiyot sharhlari hamda sohaga oid klinik ko‘rsatmalar kiradi.

Natijalar: mo‘ljallangan biologik preparatlar (dupilumab, tralokinumab, lebrikizumab va boshqalar) va JAK ingibitorlari (upadatsitinib, abrotsitinib, baritsitinib) og‘ir atopik dermatitli bemorlarda yuqori samaradorlikni ko‘rsatdi; bemorlarning taxminan 50–70 %ida teri holati sezilarli darajada yaxshilandi (EASI-75) va kasallik uzoq muddatli remissiyaga o‘tdi. Bunda tizimli steroidlar bilan solishtirganda, ushbu yangi davolash usullari nisbatan xavfsiz bo‘lib, aksariyat nojo‘ya ta’sirlar yengil va boshqariluvchan edi, og‘ir asoratlar kam kuzatildi.

Xulosa: monoklonal antikorlar va JAK ingibitorlari o‘rtacha og‘ir va og‘ir kechimli atopik dermatitda tizimli gormon preparatlariga nisbatan yuqori samarador va nisbatan xavfsiz muqobil usul hisoblanadi. Ularning qo‘llanilishi yallig‘lanish va qichishishni sezilarli kamaytiradi, terining holatini va bemorlarning hayot sifatini yaxshilaydi hamda tizimli steroidlarning og‘ir nojo‘ya ta’sirlarisiz uzoq muddatli remissiyalarga erishish imkonini beradi. Davolashning uzoq muddatli xavfsizligi, iqtisodiy samaradorligi va individual bemorlarga moslashtirish mezonlarini yanada o‘rganish lozim.

Kalit so‘zlar: atopik dermatit; mo‘ljallangan davolash; monoklonal antikorlar; Yanus kinaza ingibitorlari; biologik preparatlar; gormonal terapiya.

SUMMARY

MONOCLONAL ANTIBODIES AND JANUS KINASE INHIBITORS AS AN ALTERNATIVE TO HORMONAL THERAPY IN ATOPIC DERMATITIS: ADVANTAGES AND LIMITATIONS

Khaitov K.N., Kurbonov O.J., Mukhamedov B.I.

Tashkent State Medical University, Tashkent

Aim: To review current literature and clinical trials on the use of monoclonal antibodies and Janus kinase inhibitors (JAK) in atopic dermatitis, and to evaluate their efficacy and safety compared to hormonal (steroid) therapy.

Methods: A literature search (2018–2024) was conducted in PubMed, Google Scholar and other databases using relevant keywords in English and Russian. Selected sources include randomized controlled trials, meta-analyses, reviews, and current clinical guidelines on the topic.

Results: Targeted biologic drugs (dupilumab, tralokinumab, lebrikizumab, etc.) and JAK inhibitors (upadacitinib, abrocitinib, baricitinib) demonstrated high efficacy in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis, achieving significant skin improvement (EASI-75) in approximately 50–70 % of patients and enabling long-term remission, whereas prolonged systemic steroids do not provide stable control. Targeted therapy also showed an acceptable safety profile: most adverse events were mild and manageable; serious complications were rare. **Conclusions:** Monoclonal antibodies and JAK inhibitors are highly effective and relatively safe alternatives to systemic corticosteroids in moderate-to-severe atopic dermatitis. Their use leads to a significant reduction in inflammation and pruritus, improved skin condition and patient quality of life, allowing long-term remissions without the severe side effects of systemic steroids. Further research is needed to assess long-term safety, cost-effectiveness, and to refine patient selection criteria.

Key words: atopic dermatitis; targeted therapy; monoclonal antibodies; JAK inhibitors; biologics; hormonal therapy.

РЕЗЮМЕ

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА И ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ: ПРЕИМУЩЕСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ

Хаитов К.Н., Курбонов О.Ж., Мухамедов Б.И.

Цель: проанализировать современные исследования по применению таргетной терапии (моноклональных антител и ингибиторов Янус-киназ) при атопическом дерматите и оценить её эффективность и безопасность по сравнению с гормональной (стероидной) терапией.

Методы: выполнен обзор литературы 2018–2024 гг. в базах данных (PubMed, Google Scholar и др.) с использованием ключевых слов на русском и английском языках. Отобраны рандомизированные контролируемые исследования, мета-анализы, обзоры и клинические рекомендации, посвящённые данной проблеме.

Результаты: таргетные биологические препараты (дуписумаб, тралокинумаб, лебрикизумаб и др.) и ингибиторы Янус-киназ (упадацитиниб, аброцитиниб, барицитиниб) продемонстрировали высокую клиническую эффективность у пациентов с тяжёлым атопическим дерматитом: у 50–70 % больных достигается значительное улучшение кожи (EASI-75) и длительная ремиссия, тогда как длительная гормональная терапия не обеспечивает стойкого контроля. Таргетная терапия также отличается приемлемой безопасностью: большинство нежелательных явлений легкие и управляемые; серьёзные осложнения редки.

Выводы: моноклональные антитела и JAK-ингибиторы являются эффективной и относительно безопасной альтернативой системным кортикостероидам при среднетяжёлом и тяжёлом атопическом дерматите. Их использование позволяет добиться длительного уменьшения воспаления и зуда, улучшения состояния кожи и качества жизни без тяжёлых побочных эффектов, характерных для гормонов. Требуется дальнейшее изучение отдалённой безопасности, оптимизации стоимости и критериев выбора терапии.

Ключевые слова: атопический дерматит; таргетная терапия; моноклональные антитела; ингибиторы Янус-киназ; биологические препараты; гормональная терапия.

Введение. Атопический дерматит (АД) – одно из самых распространённых хронических воспалительных кожных заболеваний, характеризующееся интенсивным зудом и экзематозными высыпаниями. По оценкам, им страдают до 20 % детей и ~3–5 % взрослых во всём мире, что соответствует более 200 млн пациентов. Заболевание обычно начинается в раннем возрасте (у 60 % – в первый год жизни) и существенно снижает качество жизни, нарушая сон и работоспособность. Пациенты с тяжёлым течением АД испытывают частые обострения (в среднем около 9 рецидивов в год продолжительностью ~2 недели каждый), что приводит к значительным социально-экономическим потерям.

Основой противовоспалительного лечения АД традиционно служат глюкокортикостероиды (ГКС) – наружные гормональные мази и кремы, а в тяжёлых случаях – системные стероиды короткими курсами. Несмотря на эффективность ГКС в подавлении острых проявлений, их длительное применение ограничено серьёзными побочными эффектами: атрофией кожи, синдромом отмены, системными метаболическими нарушениями и др. Кроме того, у многих пациентов развивается «стероидофобия», снижающая приверженность терапии. Таким образом, существует необходимость в альтернативных, стероид-щадящих методах лечения, которые обеспечивали бы долговременный контроль заболевания при более благоприятном профиле безопасности.

За последние годы понимание иммунопатогенеза АД существенно продвинулось. Установлено, что ключевую роль играет доминирование T-helper 2 (Th2) иммунного ответа с избыточной продукцией цитокинов интерлейкина-4 (IL-4) и интерлейкина-13 (IL-13), которые вызывают воспаление, зуд (через IL-31) и нарушение кожного барьера [1]. Это обусловило появление нового поколения таргетных средств: биологических препаратов (моноклональных антител), нейтрализующих эти цитокины, и ингибиторов Янус-киназ (JAK), блокирующих их сигнальные пути внутри клеток. С 2017 года для лечения среднетяжёлого и тяжёлого АД начали применяться первые такие препараты – в частности, дупилумаб (моноклональное антитело к рецептору IL-4) [2]. К 2021–2023 годам одобрены и внедряются новые биологические средства, нацеленные на IL-13 и IL-31, а также несколько пероральных JAK-ингибиторов [3]. Эти методы позиционируются как альтернатива системным стероидам при тяжёлом АД и уже включены в международные клинические рекомендации. Например, в обновлённых рекомендациях Американской академии дерматологии (AAD, 2023) настоятельно рекомендуется при тяжёлом АД использовать таргетные биологические препараты (дупилумаб, тралокинумаб) и JAK-ингибиторы (упадацитиниб, аброцитиниб, барицитиниб) вместо системных ГКС, от длительного применения которых следует воздержаться [4].

Цель исследования. Провести обзор современной литературы и клинических исследований об использовании моноклональных антител и JAK-ингибиторов при атопическом дерматите, оценив их механизмы действия, эффективность, безопасность и ограничения по сравнению с традиционной гормональной терапией.

Методы. Настоящая работа представляет собой обзор современных научных публикаций по таргетной терапии атопического дерматита. Для сбора данных был проведён поиск статей за последние ~5 лет (2018–2024 гг.) в международных базах (PubMed, Google Scholar и др.) с использованием ключевых слов: *atopic dermatitis, dupilumab, biologics, JAK inhibitors, monoclonal antibodies, atopic dermatitis guidelines* и др. Отбирались преимущественно рандомизированные контролируемые исследования, мета-анализы, обзоры литературы, а также актуальные клинические рекомендации профильных сообществ. Не рассматривались тезисы конференций без полнотекстовых данных. В обзор включено около 30 источников, соответствующих критериям отбора.

При анализе эффективности основное внимание уделено стандартизированным показателям исходов: доле пациентов, достигших чистой или почти чистой кожи (IGA 0/1), улучшению не менее чем на 75 % по индексу площади и тяжести экземы (EASI-75), а также динамике зуда по числовой рейтинговой шкале (NRS) и показателям качества жизни. Безопасность оценивалась на основании частоты нежелательных явлений (как лёгких, так и серьёзных), профиля специфических побочных эффектов и данных о необходимости прекращения терапии из-за непереносимости.

Результаты. Эффективность таргетной терапии.

Моноклональные антитела. В клинических исследованиях таргетные биологические препараты показали высокую эффективность у пациентов с среднетяжёлым и тяжёлым АД, недостаточно контролируемым одной только наружной терапией. Например, в двух ключевых исследованиях фазы III (SOLO-1 и SOLO-2) дупилумаб в монотерапии за 16 недель привёл к достижению показателя IGA 0/1 («чистая» или почти чистая кожа) у ~38–40 % пациентов против 10–12 % в группе плацебо, а доля достигших улучшения на ≥ 75 % по EASI составила 60–70 %. Одновременно отмечалось значимое уменьшение зуда, улучшение сна и качества жизни пациентов. Добавление наружных кортикостероидов к дупилумабу (испытание CHRONOS) ещё более повысило эффективность: за год комбинированной терапии ~ 88 % пациентов достигли EASI-75 и ~ 67 % – ремиссии по IGA 0/1. Длительное применение дупилумаба подтверждает стойкость эффекта: в открытом продолженном исследовании до 5 лет 67,5 % пациентов имели IGA 0/1 и ~ 89 % – улучшение EASI ≥75 %, при снижении среднего балла EASI с 16,4 до 2,8 [5][6]. Таким образом, дупилумаб обеспечивает не только быстрый эффект, но и поддержание длительной ремиссии при продолжительной терапии.

Новые биологические препараты – антитела к IL-13 (тралокинумаб, лебрикизумаб) – показали сопоставимую эффективность. В исследованиях фазы III тралокинумаб (300 мг п/к каждые 2 недели) позволял ~ 50–56 % пациентов достигнуть EASI-75 через 16 недель (против ~ 11 % на плацебо) и существенно уменьшал зуд. Лебрикизумаб продемонстрировал частоту EASI-75 на уровне 60–73 % к 16 неделе, также значительно превосходя плацебо. Эти показатели близки к эффективности дупилумаба, что подтверждает важность мишени IL-13. Прямых сравнительных испытаний «голова к голове» дупилумаба с тралокинумабом или лебрикизумабом пока мало; в сетевом мета-анализе для педиатрических пациентов дупилумаб сохранил небольшое преимущество по основным критериям эффективности [7][8]. Антитело к IL-31 немолизумаб, нацеленное главным образом на устранение зуда, также показало многообещающие результаты: у пациентов с рефрактерным зудящим АД через 3 месяца терапии отмечено ~ 66 % снижение интенсивности зуда и ~ 78 % снижение показателя EASI относительно исходного уровня. Это демонстрирует мощный противозудный эффект блокады пути IL-31.

Ингибиторы Янус-киназ (JAK). Все три пероральных JAK-ингибитора, одобренных при АД (упадацитиниб, аброцитиниб, барицитиниб), в плацебо-контролируемых исследованиях достоверно улучшали течение заболевания. Согласно обобщённым данным мета-анализа, на фоне терапии JAK-ингибиторами вероятность достижения выраженного клинического улучшения (EASI-75) более чем в 2,5 раза выше, чем на плацебо [9][10], причём эффект развивается ускоренными темпами. Упадацитиниб – наиболее мощный представитель класса: в дозе 15 мг/сут примерно 60 % пациентов достигают EASI-75 к 16 неделе, а в дозе 30 мг – до 70 % (против ~ 12 % на плацебо) [11][12]. Примечательно, что клинически значимое уменьшение зуда (на ≥4 пункта NRS) отмечается уже через 7 дней от начала терапии упадацитинибом [13][12], т.е. эффект наступает значительно быстрее, чем у дупилумаба. Аброцитиниб в дозах 100–200 мг/сут также улучшает состояние кожи и зуд по сравнению с плацебо; высокая доза (200 мг) обеспечивает достижение EASI-75 у ~ 58 % пациентов к ~ 12–16 неделе, что статистически не уступает дупилумабу [14][15]. Его преимуществом является выраженное противозудное действие; недостатком – частые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), главным образом тошнота (~ 10 % пациен-

тов), а также, как и у всех JAK-ингибиторов, повышенный риск герпетических инфекций. Барицитиниб (2 мг/сут) демонстрирует более умеренную эффективность: около 30 % пациентов достигают EASI-75 на этой дозе (против ~ 8–10 % на плацебо) [16][17]. Тем не менее даже при меньшей эффективности барицитиниб достоверно облегчает зуд, улучшает сон и качество жизни по сравнению с отсутствием системной терапии [16][17]. Он стал первым JAK-ингибитором, разрешённым к применению у детей (в ЕС с 2 лет), и имеет самую доступную стоимость в группе.

Следует подчеркнуть, что таргетные препараты обеспечивают более полный и быстрый контроль АД по сравнению с традиционными иммуносупрессантами. В реестровом исследовании в Японии (2022) медиана времени до достижения ремиссии (IGA 0/1) при первой системной терапии составила ~ 12 месяцев для группы, начавшей лечение дупилумабом, тогда как ни один пациент на циклоспорине или азатиоприне не достиг ремиссии за этот период; в группе на системных стероидах стойкая ремиссия отмечена лишь у ~ 30 %. Более того, все пациенты (5 из 5), начавшие терапию с JAK-ингибиторов, достигли ремиссии за относительно короткое время наблюдения. Хотя выборка была невелика, эти данные отражают тенденцию: таргетная терапия позволяет быстрее и в большем проценте случаев добиться контроля заболевания, чем традиционные препараты. Прямые сравнения также свидетельствуют о преимуществах новых средств. В исследовании фазы III Heads-Up пероральный упадацитиниб (30 мг/сут) продемонстрировал более высокую эффективность, чем дупилумаб: через 16 недель 75 % пациентов на упадацитинибе достигли EASI-75 против 61 % на дупилумабе ($p < 0,001$). Упадацитиниб также быстрее уменьшал зуд и очищал кожу от высыпаний. Таким образом, новые JAK-ингибиторы способны не только заменить системные гормоны, но и в некоторых аспектах превосходят даже биологические препараты по силе и скорости действия.

Безопасность и профиль побочных эффектов

Общий профиль переносимости таргетных препаратов для лечения АД является приемлемым. В клинических испытаниях большинство зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ) были лёгкими или умеренными и не требовали отмены терапии [18][19]. Частота прекращения лечения из-за побочных эффектов была низкой и сопоставимой между различными группами (биологические препараты, JAK-ингибиторы и плацебо) [18][19]. Наиболее распространённые НЯ, чаще встречавшиеся на активной терапии по сравнению с плацебо, – это реакции со стороны кожи и слизистых. Например, у пациентов на дупилумабе нередко развивался конъюнктивит, а на JAK-ингибиторах – акне и фолликулиты [20][19]. Для всех иммуномодуляторов характерно небольшое повышение риска инфекций, прежде всего герпетических. В совокупном анализе отмечалось больше эпизодов кожных инфекций, орофациального герпеса и опоясывающего лишая на JAK-ингибиторах, чем на дупилумабе или плацебо [19][21]. Тем не менее серьёзные нежелательные явления – тяжелые инфекции, злокачественные новообразования, тромбоэмболии, поражения внутренних органов – в течение 16–52-недельных наблюдений наблюдались редко и с сопоставимой частотой в группах новых препаратов и контроля [19]. Иными словами, в краткосрочной перспективе таргетные средства не продемонстрировали значимой токсичности по сравнению с традиционной терапией.

Важнейший вопрос – долгосрочная безопасность, особенно для JAK-ингибиторов. Из опыта применения этих препаратов в ревматологии известно о повышении рисков серьёзных осложнений при длительном приёме: реактивации туберкулёза и опоясывающего лишая, тромбозов, онкологических и серьёзных сердечно-сосудистых событий [22][23]. Эти данные побудили регуляторные органы внести соответствующие предупреждения (т. н. «black box») в инструкции JAK-препаратов [23]. Однако в популяции пациентов с АД (как правило, это молодые и средних лет люди без тяжёлой сопутствующей патологии) абсолютная частота подобных исходов остаётся низкой. Недавнее крупное когортное исследование в реальной клинической практике (14 716 пациентов) показало, что за 2 года наблюдения пероральные JAK-ингибиторы не приводили к повышению общей смертности, частоты опухолей, инфарктов/инсультов или тромбоэмболий по сравнению с дупилумабом [24][25]. При этом подтвердились различия в профиле побочных эффектов: на JAK-ингибиторах существенно чаще отмечались кожные и мягкотканные инфекции (относительный риск увеличен примерно на 35 %), обычный герпес (в ~ 1,6 раза чаще) и опоясывающий лишай (в ~ 2,5 раза чаще, хотя абсолютное число случаев невелико) [26][27]. Также на фоне JAK-терапии статистически чаще возникали акне, транзиторные гематологические отклонения (незначительное снижение количества нейтрофилов и тромбоцитов) и повышение уровня холестерина (ЛПНП и ЛПВП) [26][28]. В противоположность этому, у пациентов на дупилумабе достоверно чаще развивались офтальмологические осложнения – прежде всего конъюнктивиты (отмечены у ~ 10–20 % больных) [29][30]. Этот побочный эффект дупилумаба широко известен: по разным данным, 5–28 % пациентов сталкиваются с конъюнктивитом во время терапии [31][27]. Как правило, это негнойное воспаление конъюнктивы, поддающееся симптоматическому лечению и лишь изредка требующее отмены биологического препарата. Интересно, что для тралокинума-

ба (анти-IL-13) частота конъюнктивита оказалась ниже, чем для дупилумаба, что связывают с более узким влиянием на слизистую глаз [31][32].

Побочные эффекты моноклональных антител. В целом биологические препараты при АД считаются относительно безопасными, поскольку их действие высоко специфично для ключевых иммунных путей заболевания. Дупилумаб не вызывает системной иммуносупрессии: в исследованиях частота серьёзных инфекций (например, требующих госпитализации) на нём не превышала таковую на плацебо [33][18]. Более того, улучшение состояния кожи на фоне терапии дупилумабом ассоциируется со снижением риска кожных бактериальных инфекций (импетиго, целлюлита) по сравнению с исходным уровнем до лечения [34][29]. Основные побочные эффекты дупилумаба уже отмечены выше: около 10–20 % пациентов испытывают конъюнктивит или блефарит (воспаление век), обычно в первые месяцы терапии [29][30]. Предрасполагающим фактором считается наличие тяжёлого атопического поражения глаз в анамнезе; в целях профилактики рекомендуют регулярное применение увлажняющих глазных капель, а при появлении симптомов – консультацию офтальмолога. Другой часто регистрируемый эффект – эозинофилия (повышение уровня эозинофилов) примерно у 5–10 % пациентов, как правило, бессимптомная и транзиторная. Она отражает перераспределение иммунных клеток при блокаде IL-4/IL-13 и обычно проходит самостоятельно [30][35]. Редкие казуистические реакции на дупилумаб включают появление акнеформных или псориазиформных высыпаний, ухудшение течения крапивницы – предположительно за счёт сдвига иммунного ответа к Th1/Th17 при подавлении Th2 [36][37]. В целом же длительное применение дупилумаба (до 5 лет) не сопровождается появлением новых видов токсичности [38][39]; показатели лабораторных анализов (функция печени, почек, кровь) не претерпевают клинически значимых изменений на фоне терапии [38][39]. Сходный профиль безопасности отмечен и у других анти-IL-13 антител – тралокинумаба и лебрикизумаба. В исследованиях они не увеличивали частоту инфекций; нежелательные эффекты ограничивались локальными реакциями на инъекцию (эритема, болезненность ~ 5–7 % пациентов) и редкими случаями конъюнктивита (у тралокинумаба) [32][40]. Информация о безопасности немолизумаба пока ограничена, но уже известны типичные для его класса эффекты – умеренное повышение уровней креатинкиназы и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови, что, возможно, связано с влиянием на мышечную ткань (аналогичные изменения наблюдались при блокаде IL-31R в экспериментах на животных).

Побочные эффекты ингибиторов JAK. Данная группа требует более пристального внимания к безопасности. Как указано выше, инфекции – наиболее значимая категория рисков. Помимо учащения герпесвирусных инфекций [41][42], на JAK-ингибиторах несколько чаще встречаются вирусные респираторные инфекции (ринит, фарингит) и инфекции мочевыводящих путей [41][42]. Эти инфекции, как правило, протекают легко и хорошо поддаются лечению; тем не менее пациентам рекомендуется вакцинироваться против Herpes zoster перед началом терапии (особенно лицам старше 40–50 лет) и своевременно обращать внимание на симптомы инфекций. Вторая важная особенность – гематологические изменения: ингибирование JAK1/2 может приводить к обратимому снижению показателей крови. На упадацитинибе и аброцитинибе отмечалось дозозависимое уменьшение числа нейтрофилов и тромбоцитов (обычно не ниже нижней границы нормы), а также повышение уровней липидов (общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП) через 4–8 недель терапии [43][44]. Ни одно из этих изменений не приводило к клиническим последствиям в ходе исследований, однако при лечении JAK-ингибиторами выполняется регулярный контроль общего анализа крови и липидограммы (примерно каждые 1–3 месяца). Дерматологические побочные эффекты типичны для системных JAK-ингибиторов – у ~ 10–20 % пациентов появляются акне и фолликулярный кератоз (мелкие воспалительные папулы) [45][46]. Предполагается, что это связано с влиянием на рецепторы роста эпителия и mTOR-сигнальный путь в коже [45][46]. Как правило, эти косметические проявления не требуют отмены лечения; для коррекции акне могут назначаться наружные ретиноиды или кислоты. Гепатотоксичность и другие органные эффекты на JAK-ингибиторах минимальны – серьёзных поражений печени или почек не зафиксировано [47][48]. Тем не менее пациентам с исходными хроническими гепатитами, выраженной сердечно-сосудистой патологией или онконастороженностью предпочтительно назначать биологические препараты вместо системных JAK-ингибиторов. В ряде стран регуляторные органы ограничили применение JAK-ингибиторов при АД в качестве терапии второй линии (после биологической), кроме случаев, когда требуется максимально быстрый эффект или имеются противопоказания к антительным препаратам [49][50].

Сравнение с системными кортикостероидами. Системная гормональная терапия (пероральные или инъекционные ГКС) при тяжёлом АД традиционно применяется только короткими «пульс»-курсами для купирования острых обострений, поскольку для поддержания ремиссии она не пригодна. Симптомы быстро возвращаются после снижения дозы, а продолжительное применение стероидов сопровождается тяжёлыми побочными действиями. Уже через несколько недель непрерывного приёма системных ГКС у

большинства пациентов возникают гипергликемия, повышение артериального давления, увеличение массы тела, бессонница, эмоциональная неустойчивость; при более длительном применении развиваются синдром Кушинга, остеопороз, надпочечниковая недостаточность и др. В связи с этим клинические руководства прямо не рекомендуют длительно назначать системные стероиды при атопическом дерматите [4]. В противоположность этому, новые таргетные средства рассчитаны на многомесячное и многолетнее применение без нарастающей токсичности. По данным длительных наблюдений, ни дупилумаб, ни другие биологические препараты не приводят к кумулятивным органным осложнениям при применении > 1 года. Пациенты могут получать терапию неопределённо долго, удерживая контроль заболевания. Это кардинально меняет подход к лечению тяжёлого АД: вместо чередования «пульсов» гормонов и рецидивов болезни врач может перевести заболевание в состояние устойчивой низкой активности на постоянной основе. Стероид-сберегающий эффект биологической терапии подтверждается исследованиями: например, у пациентов на дупилумабе потребность в топических стероидах снизилась более чем в 2 раза, и 37 % больных вовсе обходились без наружных ГКС в течение года [51][52]. Аналогично, JAK-ингибиторы позволяют минимизировать использование наружных кортикостероидов и других иммуносупрессантов. Таким образом, по безопасности и переносимости продвинутая таргетная терапия выигрывает при хроническом применении: её побочные эффекты хорошо контролируются и несоизмеримо менее опасны, чем осложнения длительной стероидной терапии.

В целом имеющиеся данные свидетельствуют, что моноклональные антитела и JAK-ингибиторы обладают благоприятным профилем безопасности при лечении атопического дерматита. Несмотря на отдельные различия (офтальмологические эффекты у дупилумаба, акне и герпесвирусные инфекции – у JAK-ингибиторов), ни один из новых методов не ассоциирован с жизнеугрожающими осложнениями при среднесрочном наблюдении. Накопление реального опыта и данных длительного применения (5+ лет) продолжается, но на настоящий момент польза от улучшения контроля АД существенно перевешивает потенциальные риски – при условии тщательного отбора пациентов и мониторинга терапии.

Обсуждение. Преимущества таргетной терапии перед гормонами. Внедрение в практику моноклональных антител и JAK-ингибиторов произвело революцию в ведении тяжёлого атопического дерматита. Эти методы избирательно подавляют ключевые звенья иммунопатогенеза, благодаря чему достигается более глубокое и стойкое клиническое улучшение, чем при использовании неспецифических иммуносупрессантов (стероидов, цитостатиков) [53][54]. Ключевое преимущество таргетной терапии – возможность длительного лечения без развития тяжёлых системных осложнений, характерных для гормонов. Пациент, получающий дупилумаб или другой биологический препарат, может поддерживать ремиссию месяцами и годами, не опасаясь таких последствий, как стероидный диабет или остеопороз, которые практически неизбежны при постоянном приёме преднизолона [54][55]. Улучшение кожного процесса на таргетных препаратах сопровождается значительным ростом качества жизни: уменьшается зуд (больные лучше спят, меньше расчёсывают кожу), снижается психологический стресс, возвращается работоспособность [56][57]. Кроме того, современная терапия позволяет существенно сократить суммарную потребность в кортикостероидах – как системных, так и местных. Это особенно важно в педиатрической практике: дети с тяжёлым АД, ранее годами получавшие сильные гормоны с риском задержки роста, теперь могут эффективно лечиться дупилумабом начиная с 6-месячного возраста [57][58], что обеспечивает контроль болезни без ущерба для общего здоровья и развития.

Ещё одно преимущество – таргетность и селективность действия. Биологические препараты (например, анти-IL-4Rα) точечно блокируют патологический путь, практически не затрагивая остальные функции иммунной системы. Поэтому пациенты на дупилумабе обычно не страдают от частых тяжёлых инфекций – их иммунитет против бактерий и вирусов в целом сохраняется [59][60]. Это разительно отличается от эффекта циклоспорина или системных стероидов, которые подавляют широкий спектр иммунных реакций, приводя к высокой восприимчивости к инфекциям и другим осложнениям. Ингибиторы JAK, хотя и шире влияют на иммунитет, всё же не вызывают пан-иммуносупрессии, сопоставимой с химиотерапией; они относительно щадяще воздействуют на вакцинный ответ и противоопухолевый иммунный надзор – по крайней мере у молодых пациентов [61][62]. Таким образом, современные таргетные средства более безопасны в долгосрочной перспективе, что особенно важно с учётом хронического характера АД и необходимости пожизненного контроля заболевания.

Ограничения и недостатки. Наряду с преимуществами у новых методов есть объективные ограничения. Во-первых, это стоимость и доступность. Биологические препараты – одни из самых дорогостоящих в дерматологии: годовой курс дупилумаба или тем более новых антител (лебрикизумаба, немолизумаба) обходится в десятки тысяч долларов. Ингибиторы JAK также весьма недешевы, хотя в некоторых странах стоят несколько меньше биологических препаратов. Фармако-экономические анализы показывают,

что при текущих ценах таргетная терапия не достигает порога общепринятой рентабельности: например, дополнительный год жизни с поправкой на качество (QALY) при терапии упадацитинибом оценён примерно в $250 тыс. по сравнению со стандартной терапией, а в сравнении с дупилумабом – около $1,9 млн/QALY. Эти значения значительно превышают условный порог в ~$100 тыс. за QALY, поэтому эксперты считают необходимым снизить цены новых препаратов на ~50–70 %, чтобы сделать их экономически оправданными. В государственной системе здравоохранения многих стран высокие затраты ограничивают широкое применение таргетной терапии – её получают либо самые тяжёлые больные по строгим показаниям, либо пациенты со специальной страховкой. В результате значительная часть пациентов с тяжёлым АД пока остаётся на старых методах лечения.

Во-вторых, это удобство применения и приверженность. Биологические препараты требуют подкожных инъекций, обычно 1 раз в 2–4 недели. Хотя большинство пациентов способны делать их самостоятельно, инъекции всё же связаны с дискомфортом, болезненностью, а иногда и местными реакциями (покраснение, отёк) в месте укола. У ряда больных страх инъекций или технические трудности становятся препятствием к началу терапии. JAK-ингибиторы лишены этого недостатка, так как принимаются внутрь (таблетки), что удобнее для пациента. Однако препараты JAK требуют регулярных визитов к врачу для контроля анализов крови и липидов, тогда как на дупилумабе столь частый лабораторный мониторинг не нужен. Кроме того, глазные осложнения дупилумаба диктуют необходимость доступности офтальмологического наблюдения, а профилактика опоясывающего лишая при терапии JAK-ингибиторами – готовность к своевременному противовирусному лечению при появлении высыпаний. Все эти моменты означают, что от пациента требуется активное участие в процессе лечения, хорошая информированность о возможных побочных эффектах и методах их коррекции.

Не следует забывать, что не все пациенты отвечают на таргетную терапию. Около 20–30 % больных не достигают значимого улучшения кожи (например, EASI-75) даже на лучшем доступном лечении. Частично это связано с гетерогенностью АД: у части пациентов преобладают другие иммунотипы (Th1/Th17), менее чувствительные к блокаде IL-4/IL-13. У таких больных может наблюдаться слабый ответ на дупилумаб; им, возможно, лучше подойдут JAK-ингибиторы, подавляющие более широкий спектр цитокинов. В перспективе ожидается появление новых терапевтических мишеней – например, антител к OX40, TSLP, IL-5 и др., что поможет пациентам, резистентным к текущим средствам. Пока же на практике применяются стратегии переключения: при недостаточном эффекте одного средства (скажем, дупилумаба) пациент переводится на другой класс (например, упадацитиниб), что нередко приводит к улучшению [63][64]. Изучается и комбинированная терапия – например, добавление метотрексата или азатиоприна к дупилумабу, либо одновременное назначение дупилумаба и JAK-ингибитора в особо сложных случаях. Предварительные наблюдения показывают определённую эффективность таких комбинаций у сверхрефрактерных больных [64][65], хотя риски и долгосрочная безопасность подобных подходов пока неясны.

Выбор терапии для конкретного пациента. Решение между биологическим препаратом и JAK-ингибитором принимается индивидуально с учётом множества факторов. Если у пациента есть тяжёлые атопические коморбидности (например, бронхиальная астма, полипоз носа), предпочтение отдаётся дупилумабу, так как он одновременно улучшает течение сопутствующих атопических заболеваний [66][67]. Если больной стремится к быстрому облегчению выраженного зуда и распространённых высыпаний, целесообразен выбор в пользу упадацитиниба или абоцитиниба, которые дают более немедленный эффект [68][69]. Для молодых пациентов без факторов риска JAK-ингибиторы могут обеспечить лучшую приверженность (таблетки vs инъекции). С другой стороны, пожилым пациентам > 50 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями или онконастороженностью разумнее назначить биологический препарат, избегая потенциальных рисков JAK-терапии [70][71]. Больным с хроническими офтальмологическими проблемами (например, тяжёлый аллергический конъюнктивит, синдром «сухого глаза») JAK-ингибиторы могут подойти больше, так как дупилумаб способен усугубить эти состояния. В детской практике выбор пока ограничен дупилумабом (с 6 месяцев) и барицитинибом (с 2 лет – в Европе); JAK-ингибиторы у детей младше 12 лет в большинстве стран пока не одобрены. По данным сетевого мета-анализа, у детей дупилумаб остаётся одним из самых эффективных методов по сравнению с недавно одобренными препаратами [7][8], что подтверждает целесообразность его использования в педиатрии первым из таргетных средств.

Роль таргетной терапии в руководствах. Международные и национальные рекомендации по АД стремительно пересматриваются в эпоху появления таргетных препаратов. В Европе предложен пошаговый алгоритм: при тяжёлом течении АД, не контролируемом наружными средствами, на первом этапе системной терапии рекомендуется биологическое лечение (дупилумаб или анти-IL-13) либо JAK-ингибитор в зависимости от профиля пациента [72][73]. Традиционные системные иммуносупрессанты (циклоспорин, метотрексат, азатиоприн) теперь рассматрива-

ются как вторая линия либо используются при противопоказаниях к новым средствам [73][74]. Системные глюкокортикоиды предлагается применять только для острого купирования тяжёлых обострений с последующим переходом на таргетные препараты; они не должны использоваться как поддерживающая терапия из-за неблагоприятного профиля безопасности [73][74]. Таким образом, гормональная терапия больше не рассматривается как оптимальный метод при хроническом тяжёлом АД – её место заняли таргетные иммуномодуляторы, обеспечивающие более эффективный и безопасный контроль болезни. Это отражает фундаментальный сдвиг в парадигме лечения атопического дерматита за последние ~ 5–7 лет [72][75].

Выводы. Развитие биологической терапии и малых молекул для лечения атопического дерматита открывает новую эру в управлении этим изнуряющим заболеванием. Моноклональные антитела (такие как дупилумаб, тралокинумаб, лебрикизумаб) и ингибиторы Янус-киназ (упадацитиниб, аброцитиниб, барицитиниб) зарекомендовали себя как высокоэффективные и относительно безопасные альтернативы традиционным гормональным средствам при среднетяжёлой и тяжёлой форме АД. Их применение приводит к значительному снижению воспаления и зуда, улучшению состояния кожи и качества жизни пациентов, позволяя добиться длительных ремиссий без тех тяжёлых побочных эффектов, которые присущи системным кортикостероидам [76][77].

Ключевые преимущества таргетной терапии – адресность действия, стероид-сберегающий эффект и возможность длительного применения – делают её новым стандартом ведения тяжёлого АД. Пациенты, прежде обречённые на циклические курсы преднизолона и связанные с ними осложнения, теперь могут получать поддерживающую терапию дупилумабом или JAK-ингибитором и поддерживать контроль болезни в долгосрочной перспективе [78][79]. Безопасность новых методов подтверждена данными исследований и реальной практики: серьёзные нежелательные явления встречаются редко, а типичные побочные эффекты (конъюнктивит, герпес, акне и др.) в большинстве случаев поддаются контролю и не перевешивают пользу лечения [80][25].

В то же время существуют ограничения – высокая стоимость терапии, необходимость тщательного подбора с учётом индивидуальных особенностей пациента, а также неполный ответ у части больных. Всё это стимулирует дальнейший поиск биомаркеров отклика и разработку новых мишеней терапии. JAK-ингибиторы, обладая выдающейся эффективностью, шире воздействуют на иммунитет, что накладывает осторожность при их назначении пациентам с факторами риска (инфекции, онкопатология, тромбозы). Поэтому выбор между биологическим препаратом и JAK-ингибитором должен основываться на профиле пациента и совместном решении врача и больного.

Подводя итог, моноклональные антитела и ингибиторы Янус-киназ прочно заняли место основной системной терапии тяжёлого атопического дерматита, вытеснив длительное применение системных гормонов. Они предоставляют врачам эффективные инструменты для достижения контроля над болезнью, а пациентам – шанс на длительную ремиссию и улучшение качества жизни без бремени стероидных осложнений. Дальнейшие исследования – в том числе сравнительные и фармако-экономические – помогут оптимизировать использование этих методов, выработать чёткие критерии выбора терапии и, возможно, снизить её стоимость. Тем не менее уже сегодня очевидно, что альтернативы, которые они предлагают гормональной терапии, существенно повышают качество помощи пациентам с атопическим дерматитом и улучшают прогноз данного заболевания [81][82].

ЛИТЕРАТУРА

1. Agboola F. et al. JAK inhibitors and monoclonal antibodies for the treatment of atopic dermatitis: effectiveness and value. J Manag Care Spec Pharm. 2022;28(1):109–112.
2. American Academy of Dermatology (AAD). Atopic Dermatitis Clinical Guidelines – Phototherapy and systemic agents update. 2023.
3. Beck L. et al. Dupilumab provides significant clinical benefit to patients with atopic dermatitis after switching from cyclosporine: subanalysis of CAFÉ study. Acta Derm Venereol. 2019;99(6):540–546.
4. Bieber T. et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. N Engl J Med. 2021;384(12):1101–1112.
5. Bieber T. et al. Atopic Dermatitis: a paradigm shift in therapy. Allergo J Int. 2022;31:304–313.
6. Boguniewicz M. et al. Expert perspectives on management of moderate-to-severe atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(6):1519–1531.
7. Liao Q. et al. Comparative efficacy and safety of dupilumab versus newly approved biologics and JAK inhibitors in pediatric atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. PLoS One. 2025;20(2):e0319400.
8. Napolitano M. et al. Biologics in the treatment of atopic dermatitis: approved and beyond. Int J Dermatol. 2023;62(7):845–857.

9. Papp K. et al. Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. JAMA Dermatol. 2020;156(12):1333–1343.
10. Ren Z. et al. Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: an umbrella review of meta-analyses. Front Immunol. 2024;15:1342810.
11. Simpson E. et al. Two Phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med. 2016;375(24):2335–2348.
12. Tsai SY-C. et al. Comparative safety of oral Janus kinase inhibitors versus dupilumab in patients with atopic dermatitis: a population-based cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2024;154(5):1195–1203.
13. Weidinger S. et al. Atopic dermatitis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):1.
14. Wollenberg A. et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two randomized trials. Br J Dermatol. 2021;184(3):437–449.
15. Worm M. et al. Dupilumab long-term safety and efficacy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a 5-year open-label extension study. JAMA Dermatol. 2024;160(8):805–812.

УДК: 616.517-053.3-07-08

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.Б. РАХМАТОВ, Д.Ш. КАДИРОВА

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

ХУЛОСА

БОЛАЛАРДА ПСОРИАЗНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИНГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ)

А.Б. Рахматов, Д.Ш. Кадирова

Псориаз – кўп омилли табиатга эга бўлган, иммун тизими орқали воситачилик қилинадиган сурункали яллиғланишли тери касаллиги бўлиб, беморларнинг тахминан учдан бир қисмида касаллик дебюти болалик ва ўсмирлик даврига тўғри келади. Патогенезда асосий ролни IL-23/Th17 иммунологик ўқи ўйнайди, бу эса IL-17A, TNF-α ва бошқа прояллиғланишли цитокинларнинг гиперпродукцияси билан характерланади. Болаларда псориаз клиник кўринишларнинг хилма-хиллиги, касаллик кечишининг ўзига хос хусусиятлари ҳамда эрта ташхис қўйишдаги сезиларли қийинчиликлар билан тавсифланади. Болалардаги клиник манзара кўпинча катталарда кузатиладиган типик кўринишлардан фарқ қилади, бу эса бир қатор дерматозлар билан дифференциал ташхисни қийинлаштиради ва ташхиснинг кеч тасдиқланишига олиб келиши мумкин. Болаларда қўллаш учун тасдиқланган дори воситаларининг чекланганлиги, шунингдек терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлиги нисбатини баҳолаш зарурати оптимал даволаш тактикасини танлаш мураккаблигини белгилайди. Замонавий терапевтик ёндашувлар анъанавий системали препаратлар ва биологик дори воситаларини қўллашни ўз ичига олади, уларни тайинлаш эса индивидуаллаштирилган ёндашувни ҳамда даволашнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини синчковлик билан мониторинг қилишни талаб этади. Ушбу адабиётлар шарҳи болаларда псориазнинг этиологияси, патогенези, клиник кўринишлари, ташхиси ва даволашига оид замонавий қарашларни таҳлил қилишга бағишланган бўлиб, айниқса биологик терапия ва IL-17 ингибиторларини қўллаш масалаларига алоҳида эътибор қаратилган. Ташхис алгоритмларини такомиллаштириш ва замонавий терапевтик стратегияларни амалиётга жорий этиш псориаз билан касалланган болаларга тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини оширишнинг муҳим йўналишларидан бири ҳисобланади.

Калит сўзлар: болаларда псориаз, цитокинлар, клиник шакллар, ташхис қийинчиликлари, биологик терапия, секукинумаб.

SUMMARY

PECULIARITIES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PSORIASIS IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

A.B. Rakhmatov, D.Sh. Kadirova

Psoriasis is a chronic immune-mediated inflammatory skin disease of multifactorial origin, with disease onset occurring in approximately one-third of patients during childhood or adolescence. The IL-23/Th17 immune axis plays a central role in the pathogenesis, characterized by increased production of pro-inflammatory cytokines, including IL-17A, TNF-α, and others. Pediatric psoriasis is characterized by variability of clini-

cal manifestations, specific features of disease course, and significant challenges in early diagnosis. The clinical presentation in children often differs from the typical manifestations observed in adults, which complicates differential diagnosis with a number of dermatoses and may result in delayed diagnostic verification. The limited number of medications approved for pediatric use, as well as the need to carefully assess the balance between therapeutic efficacy and safety, determines the complexity of selecting optimal treatment strategies. Modern therapeutic approaches include the use of conventional systemic agents and biological therapies, the prescription of which requires an individualized approach and careful monitoring of treatment efficacy and safety. This literature review is devoted to the analysis of current concepts regarding the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of psoriasis in children, with particular emphasis on the use of biological therapy and IL-17 inhibitors. Improvement of diagnostic algorithms and the implementation of modern therapeutic strategies remain important directions for enhancing the quality of medical care for children with psoriasis.

Keywords: pediatric psoriasis, cytokines, clinical forms, diagnostic challenges, biological therapy therapy, secukinumab.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.Б. Рахматов, Д.Ш. Кадирова

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи мультифакториальной природы с дебютом у трети пациентов в детском и подростковом возрасте. В патогенезе ключевую роль играет ось IL-23/Th17 с гиперпродукцией IL-17A, TNF-α и других провоспалительных цитокинов. Псориаз у детей характеризуется вариабельностью клинических проявлений, особенностями течения и значительными трудностями ранней диагностики. Клиническая картина у детей нередко отличается от типичных проявлений у взрослых, что усложняет дифференциальную диагностику с рядом дерматозов и может приводить к поздней верификации диагноза. Ограниченное количество препаратов, одобренных для применения у детей, а также необходимость оценки соотношения эффективности и безопасности терапии определяют сложность выбора оптимальной тактики лечения. Современные подходы к терапии включают использование традиционных системных препаратов и биологических средств, назначение которых требует индивидуализированного подхода и тщательного мониторинга эффективности и безопасности лечения. Настоящая обзорная статья посвящена анализу современных представлений об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и терапии псориаза у детей с особым вниманием к применению биологической терапии и ингибиторов IL-17. Совершенствование диагностических алгоритмов и внедрение современных терапевтических стратегий остаются важными направлениями повышения качества оказания медицинской помощи детям с псориазом.

Ключевые слова: псориаз у детей, цитокины, клинические формы, трудности диагностики, биологическая терапия, секукинумаб.

Псориаз – одно из наиболее изученных и вместе с тем наиболее сложных хронических заболеваний кожи, сохраняющее актуальность на протяжении многих столетий. Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов заболевания, достигнутый в последние десятилетия, псориаз продолжает оставаться предметом интенсивных научных исследований. Особый интерес представляет изучение заболевания в педиатрической популяции: по данным различных авторов, от одной трети до почти половины всех случаев псориаза манифестируют в детском и подростковом возрасте. Это обусловливает необходимость комплексного анализа современных представлений о природе и механизмах развития псориаза применительно к детскому возрасту [1, 3, 13, 28, 31].

Псориаз (син.: choriasis, psora, lepra graecorum) – хроническое рецидивирующее иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи мультифакториальной природы, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов, нарушением их дифференцировки и воспалением дермы; клинически проявляется образованием чётко отграниченных эритематозно-сквамозных бляшек. [4, 6]. В настоящее время псориаз рассматривается как системное воспалительное заболевание, способное поражать суставы и ногти, и ассоциированное с рядом метаболических и иммуновоспалительных нарушений, включая метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания и воспалительные заболевания кишечника [5, 6, 13, 15].

История изучения псориаза насчитывает несколько тысячелетий. Описания кожных заболеваний, сопровождающихся шелушащимися высыпаниями, встречаются уже в древнеегипетских папирусах и трудах Гиппократа, который обозначал подобные состояния термином «psora» (от греч. ψωρίασις – зуд, чесотка). В течение длительного времени псориаз смешивали с лепрой и другими дерматозами, что затрудняло его диагностику. Чёткое клиническое разграничение псориаза и лепры было предложено англий-

ским врачом Робертом Уилланом в 1808 году, в своём фундаментальном труде «On Cutaneous Diseases» он выделил псориаз как самостоятельную нозологическую единицу [2, 3].

В XX веке представления о природе псориаза претерпели существенные изменения. Если первоначально заболевание рассматривалось преимущественно как патология кератиноцитов, то начиная с 1970–1980-х годов всё большее признание получила иммунологическая теория его развития. Было установлено, что ключевую роль в патогенезе заболевания играют Т-лимфоциты и цитокины, формирующие хронический воспалительный процесс в коже. Дальнейшее развитие этих представлений привело к созданию в 1990-х–2000-х годах биологических препаратов, направленно воздействующих на TNF-α, IL-12/23 и IL-17, что стало важным этапом в развитии современной терапии псориаза [9-11, 22, 28].

В педиатрической дерматологии псориаз начал рассматриваться как самостоятельная клиническая проблема сравнительно недавно. Активное изучение особенностей заболевания у детей началось в 2000-е годы, когда стало очевидно, что клинические проявления, течение и ответ на терапию у детей имеют ряд существенных отличий от взрослых пациентов [13, 14, 22, 23, 26].

Детский псориаз (pediatric psoriasis) определяется как форма псориаза, манифестирующая в возрасте до 18 лет [24, 30]. Согласно совместным рекомендациям Американской академии дерматологии и Национального фонда псориаза (AAD–NPF), выделяют раннюю форму заболевания с дебютом до 40 лет (тип I) и позднюю (тип II), причём значительная часть ранних случаев приходится именно на детский и подростковый возраст [30].

Распространённость псориаза в детской популяции составляет от 0,5 до 2 %. При этом у 27 % пациентов первые проявления псориаза возникают до 16-летнего возраста, а у 35 % – до достижения 20 лет. Ряд авторов также отмечает тенденцию к постепенному росту заболеваемости псориазом в педиатрической популяции [1, 3, 4].

Несмотря на относительно высокую распространённость, псориаз у детей нередко своевременно не распознаётся, что приводит к задержке постановки диагноза и позднему началу терапии. Исторически рекомендации по лечению педиатрического псориаза формировались преимущественно на основе данных исследований у взрослых пациентов, что обусловливает необходимость дальнейшего изучения особенностей заболевания и оптимизации терапевтических подходов в детском возрасте [4, 16].

Псориаз относится к генетически детерминированным заболеваниям с полигенным типом наследования. Семейный анамнез заболевания выявляется у 30–40 % пациентов. Риск развития псориаза у ребёнка составляет около 60–70 % при наличии заболевания у обоих родителей и 20–30 % – при псориазе у одного из родителей, тогда как при отсутствии семейного анамнеза он не превышает 10 %. Высокая, но неполная конкордантность у монозиготных близнецов (60–70 %) указывает на ведущую роль генетических факторов при обязательном участии эпигенетических и средовых триггеров [1, 2, 5, 13].

На сегодняшний день идентифицировано более 80 генетических локусов, ассоциированных с псориазом. Наибольшее значение имеет локус PSORS1 в регионе главного комплекса гистосовместимости (HLA), прежде всего аллель HLA-Cw6, который тесно связан с ранним дебютом заболевания и развитием каплевидной формы псориаза. Данный аллель выявляется примерно у 65 % пациентов с псориазом, тогда как в общей популяции его частота составляет около 10–15 % [1, 2, 11, 13].

Помимо локуса PSORS1, важную роль играют гены, связанные с регуляцией иммунного ответа и барьерной функции кожи. К ним относятся гены сигнального пути IL-23/IL-17 (IL23R, IL12B, TYK2), гены эпидермального барьера (LCE3B, LCE3C), а также гены врождённого иммунитета (CARD14, TNFAIP3) [2, 3]. Мутации в гене CARD14, кодирующем адаптерный белок, активирующий сигнальный путь NF-κB, описаны при генерализованном пустулёзном псориазе как у взрослых, так и у детей [22, 28].

Реализация генетической предрасположенности к псориазу во многом определяется воздействием внешних и внутренних триггерных факторов.

– Инфекционные агенты играют ведущую роль в педиатрической практике. Инфекция, вызванная β-гемолитическим стрептококком группы А (*Streptococcus pyogenes*), предшествует развитию каплевидного псориаза у 56–97 % детей и рассматривается как один из ключевых пусковых факторов заболевания, что связывают с механизмом молекулярной мимикрии между антигенами стрептококка и кератиноцитов [1, 9]. Значение также имеют вирусные инфекции (вирус Эпштейна–Барр, ВИЧ), грибковые поражения кожи (*Pityrosporum ovale*), а также очаги хронической инфекции, включая хронический тонзиллит и кариес [1, 2, 9].

– Психоэмоциональный стресс также рассматривается как значимый провоцирующий фактор. По данным различных исследований, эпизоды выраженного стресса, тревожные расстройства и нарушения сна предшествуют обострению псориаза у 30–40 % детей школьного и подросткового возраста [2].

– Феномен Кёбнера (изоморфная реакция) проявляется развитием псориатических высыпаний в местах механической, термической или химической травмы кожи и регистрируется приблизительно у 25–30 % детей с псориазом [4, 5].

– Лекарственные препараты также могут выступать триггером заболевания. Наиболее часто провоцирующее значение имеют β-адреноблокаторы, препараты лития, антималярийные средства и нестероидные противовоспалительные препараты. Кроме того, резкая отмена системных глюкокортикостероидов может приводить к тяжёлым рецидивам заболевания, включая развитие генерализованного пустулёзного псориаза [1, 4].

– Сезонно-климатические факторы также влияют на течение заболевания. У большинства детей отмечается осенне-зимний тип обострений, тогда как у 10–15 % пациентов наблюдается ухудшение состояния в летний период при интенсивной инсоляции [3, 9].

Кроме того, у детей с псориазом достоверно чаще выявляются ожирение и компоненты метаболического синдрома, что свидетельствует о системном характере заболевания и его связи с метаболическими нарушениями уже в детском возрасте [8, 13, 15].

Псориаз является Т-клеточно-опосредованным аутоиммунным воспалительным заболеванием, в основе которого лежит нарушение регуляции врождённого и адаптивного иммунного ответа [6, 11]. Ключевую роль в патогенезе играет дисрегуляция сигнальной оси IL-23/IL-17, определяющей развитие хронического воспалительного процесса в коже.

Патологический иммунный каскад инициируется активацией плазмоцитоидных дендритных клеток (pDC), сопровождающейся продукцией интерферонов I типа (IFN-α/β). Это приводит к активации миелоидных дендритных клеток, которые секретируют IL-12 и IL-23, стимулируя дифференцировку наивных CD4+ Т-лимфоцитов в субпопуляции Th1- и Th17 соответственно [11].

Ключевую роль в развитии псориатического воспаления играют Th17-клетки, продуцирующие IL-17A, IL-17F и IL-22. Данные цитокины стимулируют пролиферацию кератиноцитов, нарушают процессы их дифференцировки и усиливают синтез антимикробных пептидов и хемокинов (CXCL1, CXCL8), способствующих миграции нейтрофилов в эпидермис и формированию микроабсцессов Мунро – характерного гистологического признака псориаза. Параллельно Th1-клетки продуцируют IFN-γ и TNF-α, поддерживая воспаление и гиперплазию эпидермиса [6, 11].

Среди провоспалительных медиаторов особое значение имеют IL-17A, IL-23 и TNF-α. TNF-α усиливает воспалительный ответ кератиноцитов и действует синергично с IL-17A, тогда как IL-23 поддерживает пролиферацию и выживание Th17-клеток, обеспечивая хронизацию воспалительного процесса [11].

Патогенетическая роль указанных цтокинов подтверждается результатами клиническими исследованиями. Так, при мультиплексном анализе сыворотки крови у детей с вульгарным псориазом выявлено достоверное повышение уровней IL-17A, IL-1β, IL-6, TNF-α, CXCL8 и CCL2 по сравнению со здоровыми детьми [9].

Повышенная продукция провоспалительных цитокинов приводит к к усиленной пролиферации кератиноцитов и нарушению их дифференцировки. В результате значительно ускоряется обновление эпидермиса: если в норме полный цикл кератинизации занимает около 28 дней, то при псориазе он сокращается до нескольких дней, что приводит к формированию гиперкератоза и характерных серебристых чешуек на поверхности бляшек. Одновременно с нарушением процессов дифференцировки эпидермальных клеток происходит развитие воспалительных изменений в дерме, сопровождающихся расширением сосудов, усилением кровотока и инфильтрацией тканей иммунными клетками. Эти процессы обусловливают формирование типичных псориатических элементов – папул и бляшек, покрытых серебристо-белыми чешуйками [8, 10, 11].

Иммунопатогенез детского псориаза в целом соответствует общим механизмам заболевания, однако имеет ряд особенностей, связанных с возрастными характеристиками иммунной системы. Незрелость иммунорегуляторных механизмов способствует более выраженной реактивности на триггерные стимулы, прежде всего стрептококковую инфекцию, которая является одним из ведущих провоцирующих факторов заболевания в педиатрической практике [1, 3, 9, 13, 28].

В клинических исследованиях у детей с псориазом выявлены характерные изменения иммунологических показателей, включая снижение соотношения CD4+/CD8+ Т-лимфоцитов, повышение уровней IgA и IgG, а также нарушение функциональной активности NK-клеток. Кроме того, в сыворотке крови отмечается повышение концентраций IL-17A, IL-22, TNF-α, CXCL1 и CXCL8, причём выраженность этих изменений коррелирует с тяжестью кожного процесса по индексу PASI [6, 12].

Для раннего дебюта заболевания характерен дисбаланс между регуляторными Т-клетками (Treg) и Th17-клетками в сторону последних, что приводит к снижению иммунологической толерантности и способствует хронизации воспаления [2].

Дополнительным патогенетическим фактором является нарушение барьерной функции кожи. Снижение экспрессии белков эпидермального барьера, включая филаггрин и клаудины, облегчает проникновение антигенов в кожу и поддерживает хронический воспалительный процесс [1, 6].

Генетические особенности детского псориаза во многом сходны с таковыми у взрослых. Однако для раннего дебюта заболевания характерна более тесная ассоциация с аллелями HLA-Cw6,

а также более выраженная семейная отягощённость [1, 8, 13].

Псориаз у детей часто сопровождается развитием коморбидных состояний, что отражает системный характер воспалительного процесса. Наиболее значимыми сопутствующими заболеваниями являются псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника и метаболические нарушения.

По данным эпидемиологических исследований, у детей с псориазом значительно чаще, чем в общей популяции, выявляются ожирение, дислипидемия и другие компоненты метаболического синдрома (около 30 % против 7,4 % у здоровых детей) [13, 15].

Псориатический артрит является одним из наиболее серьёзных осложнений заболевания. Поражение суставов выявляется у 10–30 % детей с псориазом, а ранняя диагностика имеет принципиальное значение для предотвращения необратимых структурных изменений и функциональных нарушений [13, 21].

Среди иммуновоспалительных коморбидностей особое место занимают воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит). У пациентов с псориазом риск развития ВЗК примерно в четыре раза выше по сравнению с общей популяцией. Псориазиформные высыпания при ВЗК требуют тщательной дифференциальной диагностики, поскольку могут представлять как внекишечные проявления заболевания, так и истинный псориаз. Диагностическое значение имеют наличие кишечной симптоматики, повышение уровня фекального кальпротектина и характерные эндоскопические изменения [13, 15].

Метаболические нарушения также рассматриваются как важный компонент коморбидности при псориазе у детей. Хроническое системное воспаление, лежащее в основе псориаза, способствует формированию метаболических расстройств уже в детском возрасте и может инициировать атерогенные процессы, создавая предпосылки для развития сердечно-сосудистых заболеваний в более поздние периоды жизни [13, 15, 24].

Таким образом, наличие коморбидных состояний требует комплексного подхода к обследованию и наблюдению детей с псориазом.

Псориаз классифицируют по морфологии высыпаний, степени распространённости кожного процесса и особенностям поражения отдельных анатомических зон. В педиатрической практике клиническая картина заболевания отличается большей вариабельностью по сравнению со взрослыми пациентами, а частота отдельных клинических форм во многом зависит от возраста ребёнка [2, 16].

В зависимости от площади поражения кожи выделяют ограниченный псориаз (поражение <3 % поверхности тела – BSA), среднетяжёлый (3–10 % BSA) и тяжёлый (> 10 % BSA). Для комплексной оценки тяжести заболевания применяются индекс PASI (*Psoriasis Area and Severity Index)*, диапазон значений 0–72), отражающий выраженность и распространённость кожного процесса, а также детский дерматологический индекс качества жизни (CDLQI), позволяющий оценить влияние заболевания на повседневную активность и психоэмоциональное состояние ребёнка [13, 14].

Бляшечный псориаз является наиболее распространённой клинической формой заболевания у детей, составляя около 70 % случаев, что несколько ниже по сравнению со взрослой популяцией, где его частота достигает примерно 90 % [2, 16]. Клинически заболевание проявляется мономорфными эритематозными папулами и бляшками с чёткими границами, покрытыми сухими пластинчатыми серебристо-белыми чешуйками. В результате прогрессирующей периферической инфильтрации элементы постепенно увеличиваются в размерах и могут сливаться, образуя более крупные очаги поражения [2]. Локализация высыпаний у детей имеет ряд особенностей. Чаще, чем у взрослых, поражаются лицо, пупочная область, ягодицы и область подгузника у детей раннего возраста. У подростков распределение элементов становится более типичным для взрослого псориаза, с преимущественным поражением разгибательных поверхностей локтей и коленей, а также крестцово-поясничной области [1, 2].

Важное диагностическое значение имеют классические феномены псориатической триады, включающие феномен стеаринового пятна, феномен терминальной плёнки и феномен точечного кровотечения (симптом Ауспитца). У детей раннего возраста данные признаки могут быть выражены менее отчётливо. Кроме того, у педиатрических пациентов нередко наблюдается феномен Кёбнера, проявляющийся возникновением новых псориатических элементов в местах механической травмы кожи, особенно в прогрессирующей стадии заболевания [3, 14].

Псориаз волосистой части головы (ВЧГ) является одной из наиболее частых клинических форм заболевания в педиатрической популяции и выявляется примерно у 79 % детей с псориазом, несколько чаще у девочек. Нередко поражение волосистой части головы может быть первым и длительное время единственным проявлением заболевания [2]. Клинически заболевание характеризуется образованием чётко отграниченных эритематозных бляшек, покрытых плотными адгезивными серебристо-белыми чешуйками. Высыпания часто распространяются за пределы линии роста волос на кожу лба, формируя характерный симптом «псориатической короны», а также могут переходить на заушные области и заднюю поверхность шеи [1, 2]. Зуд различной

интенсивности является частым симптомом. Алопеция для псориаза волосистой части головы не характерна, однако при длительном воспалительном процессе возможно развитие временного нерубцового выпадения волос, которое обычно имеет обратимый характер [1].

Каплевидный псориаз является формой, наиболее типичной для детского и подросткового возраста, и составляет около 30–40 % случаев псориаза в педиатрической популяции, тогда как среди взрослых его частота не превышает 10 % [1, 9]. Клиническая картина характеризуется внезапным появлением множественных мелких папул диаметром 0,5–1 см, имеющих каплевидную форму, розово-лососевый оттенок и слабое шелушение. Элементы располагаются преимущественно на туловище, проксимальных отделах конечностей и лице [1–3, 9]. В большинстве случаев развитию заболевания предшествует стрептококковая инфекция верхних дыхательных путей или перианальной области, возникающая за 2–4 недели до появления кожных высыпаний. По данным различных исследований, связь со стрептококковой инфекцией выявляется у 56–97 % детей с данной формой псориаза [1–3, 9]. В связи с этим важное диагностическое значение имеет выявление стрептококковой инфекции, включая микробиологическое исследование мазков из зева и молекулярно-генетические методы диагностики (ПЦР) [2, 3]. Прогноз при каплевидном псориазе относительно благоприятный: у части детей после санации стрептококковых очагов возможно развитие длительной ремиссии или полное исчезновение высыпаний, однако у некоторых пациентов заболевание может трансформироваться в хроническую бляшечную форму псориаза [1].

Инверсный псориаз характеризуется поражением кожных складок и у детей встречается чаще, чем у взрослых, особенно в грудном и раннем детском возрасте [1, 2, 3]. Клинически заболевание проявляется ярко-эритематозными влажными мацерированными бляшками с чёткими границами и минимальным шелушением, что обусловлено повышенной влажностью в области складок [2]. Наиболее типичными локализациями являются подмышечные впадины, пахово-бедренные складки, перианальная и аногенитальная области, а также область пупочного кольца. У детей раннего возраста заболевание нередко проявляется в виде так называемого пелёночного псориаза, который отличается от пелёночного дерматита более чёткими границами высыпаний и их распространением за пределы области подгузника [1, 2, 14]. Клинически значимой особенностью данной формы является повышенный риск вторичного инфицирования. Наиболее частыми осложнениями являются кандидоз и стрептодермия, что требует проведения дополнительной противомикробной терапии [2, 3].

Пустулёзный псориаз относится к редким, но потенциально тяжёлым формам заболевания у детей. Выделяют генерализованный пустулёзный псориаз (форма Цумбуша) и локализованные формы, включая ладонно-подошвенный пустулёз и акропустулёз [3, 15]. Генерализованный пустулёзный псориаз характеризуется острым началом с появлением множественных стерильных пустул на фоне диффузной эритемы. Заболевание сопровождается выраженными системными проявлениями, включая лихорадку, озноб, лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка и гипоальбуминемию. В тяжёлых случаях возможно развитие жизнеугрожающих осложнений, таких как электролитные нарушения и сердечно-сосудистая недостаточность [3, 15]. В последние годы установлено, что важную роль в патогенезе генерализованного пустулёзного псориаза играет гиперактивация сигнального пути IL-36, обусловленная мутациями гена IL36RN. Эти данные легли в основу разработки таргетной терапии, в частности ингибитора рецептора IL-36 – спесолимаба [15].

Эритродермический псориаз представляет собой крайне редкую, но тяжёлую форму заболевания у детей, характеризующуюся поражением более 90 % поверхности кожи [4]. Клинически наблюдается диффузная гиперемия кожи, выраженное шелушение и инфильтрация кожных покровов. Заболевание сопровождается системными нарушениями, включая расстройства терморегуляции, значительные потери белка через кожу с развитием гипоальбуминемии, а также нарушения водно-электролитного баланса и гемодинамики [3, 4]. Одним из провоцирующих факторов у детей может быть резкая отмена системных глюкокортикостероидов. Эритродермический псориаз требует неотложной госпитализации и раннего начала системной или биологической терапии [3, 4].

Поражение ногтевых пластин при псориазе выявляется примерно у 39 % детей, что несколько реже, чем у взрослых пациентов (~50 % и выше). Ногтевые изменения чаще наблюдаются у мальчиков и нередко являются ранним предиктором псориатического артрита. Клинические признаки включают: наперстковую ямчатость (pitting)– наиболее специфичный признак; симптом «масляного пятна» (желтовато-коричневая субунгуальная окраска); онихолиз (отслоение ногтевой пластины от ложа с дистального края); подногтевой гиперкератоз; лейконихию; продольные подногтевые кровоизлияния [2].

Суставная форма псориаза встречается у 10–15 % детей и в ряде случаев может предшествовать кожным проявлениям заболеваниям на несколько лет, что существенно затрудняет диагностику [13]. В классификации ILAR ювенильный псориатический артрит выделяется как самостоятельная форма ювенильного идиопатического артрита [13, 14].

Клинические варианты суставного поражения:

– олигоартикулярный (наиболее частый, поражение не более 4 суставов)

– полиартикулярный

– дактилит («сосисковидный палец»)

– энтезит- воспаление в местах прикрепления сухожилий к кости

– аксиальный вариант (псориатический спондилоартрит)

Вне суставных проявлений возможно развитие переднего увеита, который выявляется примерно у 10 % детей с псориатическим артритом [8].

Псориатические бляшки у детей, как правило, меньшего размера, характеризуются менее выраженной инфильтрацией и шелушением, однако отличаются более интенсивным эритематозным компонентом [3, 8]. Нередко наблюдаются тонкие полупрозрачные чешуйки, тогда как у взрослых типичны плотные серебристо-белые пластинчатые чешуйки. Классическая псориатическая триада (феномен стеаринового пятна, терминальной плёнки и точечного кровотечения – симптом Ауспитца) у детей может быть выражена неполно или атипично, что нередко приводит к диагностическим затруднениям [14]. Феномен Кёбнера у детей наблюдается относительно часто и проявляется появлением новых псориатических элементов в местах механического раздражения кожи [1, 5]. Особенностью педиатрического псориаза является более частое поражение лица (лоб, щёки, периназальная область), что относительно редко встречается у взрослых пациентов [2, 5]. У детей раннего возраста нередко наблюдается пелёночная локализация инверсного псориаза. Зуд обычно менее выражен, чем у взрослых, однако может нарушать сон ребёнка и ухудшать качество жизни [1].

В развитии псориаза у детей важную роль играют инфекционные триггеры, прежде всего стрептококковая инфекция верхних дыхательных путей, которая значительно чаще предшествует дебюту заболевания или его обострениям по сравнению со взрослыми пациентами [1, 2, 3]. Семейная отягощённость при педиатрическом псориазе выявляется чаще и достигает 50–70 %, тогда как среди взрослых пациентов она отмечается примерно в 30–40 % случаев. Это отражает более высокую значимость генетической предрасположенности при раннем дебюте заболевания [5, 11].

Псориаз оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни детей. У пациентов педиатрического возраста достоверно чаще выявляются тревожно-депрессивные расстройства, нарушения сна, школьная дезадаптация и снижение самооценки [2]. В связи с этим важным компонентом оценки состояния пациента является применение детского дерматологического индекса качества жизни (CDLQI). Ранний дебют заболевания ассоциирован с более длительным и хроническим течением псориаза, что обусловливает необходимость комплексного подхода к ведению пациентов с включением психологической поддержки ребёнка и его семьи [2, 13, 14].

У детей с псориазом на первый план в структуре коморбидности выходят метаболический синдром (~ 30 % детей против 7,4 % здоровых сверстников), ювенильный идиопатический артрит (риск в 2 раза выше) и воспалительные заболевания кишечника (риск в 4 раза выше), тогда как у взрослых доминируют кардиометаболические заболевания [2,13].

В отличие от взрослых пациентов, у которых доступен широкий спектр системных и биологических препаратов, возможности фармакотерапии псориаза у детей остаются более ограниченными. Многие системные препараты применяются в педиатрической практике вне зарегистрированных показаний (off-label), что требует тщательного мониторинга эффективности и безопасности лечения [5, 6, 15]. Методы фототерапии также имеют возрастные ограничения. В частности, ПУВА-терапия обычно не применяется у детей младше 12 лет из-за потенциального риска фотоканцерогенеза и развития катаракты. В педиатрической практике предпочтение чаще отдаётся узкополосной УФБ-фототерапии (311 нм), обладающей более благоприятным профилем безопасности [4, 5].

Диагностика псориаза у детей основывается преимущественно на клинической картине заболевания. Основными диагностическими признаками являются характерная морфология высыпаний – эритематозные папулы и бляшки с чёткими границами, покрытые серебристо-белыми чешуйками, которые чаще локализуются на разгибательных поверхностях конечностей, волосистой части головы и туловище [3, 8, 15]. У детей раннего возраста клиническая картина может иметь ряд особенностей: элементы высыпаний обычно менее инфильтрированы, отличаются более яркой эритемой и нередко сопровождаются выраженным экссудативным компонентом [1, 8, 13].

Важным диагностическим признаком является наличие так называемой псориатической триады, выявляемой при осторожном поскабливании элементов сыпи. Она включает симптом стеаринового пятна (усиление шелушения), симптом терминальной плёнки (появление тонкой блестящей плёнки после удаления чешуек) и симптом кровяной росы (появление точечных кровоизлияний вследствие повреждения удлинённых капилляров сосочкового слоя дермы) [2, 15, 19].

При клиническом осмотре необходимо также оценивать состояние ногтевых пластин. Поражение ногтей при псориазе у детей выявляется примерно у 39 % пациентов и проявляется различными вариантами ониходистрофии, включая

наперстковидную ямчатость (pitting), онихолиз, подногтевой гиперкератоз и симптом «масляного пятна» [1, 13].

Обязательным компонентом обследования является оценка состояния опорно-двигательного аппарата, поскольку псориатический артрит может развиваться у детей с кожными проявлениями псориаза и в отдельных случаях предшествовать им. По данным различных исследований, частота псориатического артрита у детей составляет около 6–7 % [13, 21].

Специфических лабораторных тестов, подтверждающих диагноз псориаза, не существует. Диагноз устанавливается преимущественно на основании клинической картины. Лабораторные исследования применяются для выявления инфекционных триггеров заболевания, оценки сопутствующей патологии и мониторинга безопасности проводимой терапии [2, 15].

Базовое лабораторное обследование включает общий анализ крови и общий анализ мочи. В отдельных случаях в общем анализе крови могут выявляться признаки системного воспаления, такие как умеренный лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и увеличение уровня С-реактивного белка. Однако данные изменения являются неспецифическими и чаще наблюдаются при распространённых или тяжёлых формах псориаза [1, 3].

Биохимическое исследование крови проводится для оценки функционального состояния печени и почек, особенно перед назначением системной терапии (метотрексат, циклоспорин, системные ретиноиды). Кроме того, у детей с псориазом могут выявляться метаболические нарушения, включая дислипидемию и изменения углеводного обмена, что отражает системный воспалительный характер заболевания [5, 9, 15].

В научных исследованиях для изучения иммунопатогенеза псориаза применяется определение цитокинового профиля. С этой целью используют мультиплексный иммунный анализ или иммуноферментный анализ (ELISA), позволяющие определять концентрации провоспалительных цитокинов, включая IL-17A, IL-23, TNF-α, IL-6 и IL-1β, а также хемокинов CXCL8 и CCL2. Иммунологическое обследование может также включать оценку субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии (CD3+, CD4+, CD8+, NK-клетки) с расчётом соотношения CD4+/CD8+ [5, 8].

При подозрении на псориатический артрит проводится лабораторная дифференциальная диагностика с другими воспалительными заболеваниями суставов. С этой целью определяют ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела и антиген HLA-B27. Следует учитывать, что ревматоидный фактор при псориатическом артрите, как правило, отрицательный [13, 15, 21].

Для выявления возможного инфекционного триггера, прежде всего стрептококковой инфекции, выполняется бактериологическое исследование мазка из ротоглотки с культуральным посевом на питательные среды. Дополнительно может определяться титр антистрептолизина-О (ASO) методом латекс-агглютинации или иммуноферментного анализа [4, 9].

Перед назначением системных иммуномодулирующих и биологических препаратов проводится инфекционный скрининг, включающий серологическое исследование на вирусные инфекции (HBsAg, anti-HCV, ВИЧ). Обследование на латентную туберкулёзную инфекцию выполняется с использованием интерферон-гамма-релизных тестов (IGRA) или кожных туберкулиновых проб [5, 6, 15].

В ряде случаев для уточнения диагноза псориаза у детей, проведения дифференциальной диагностики с другими дерматозами и оценки морфологических изменений кожи применяются инструментальные методы исследования [2, 4]. Одним из наиболее доступных и неинвазивных методов является дерматоскопия. Для псориаза характерна дерматоскопическая картина в виде равномерно распределённых точечных или глобулярных сосудов на розово-красном фоне с диффузными белыми чешуйками. Данный метод позволяет повысить точность дифференциальной диагностики псориаза с атопическим дерматитом, красным плоским лишаем и себорейным дерматитом [3, 19]. В диагностически сложных случаях выполняется биопсия кожи с последующим гистологическим исследованием. Для псориаза характерны выраженный акантоз, паракератоз, истончение надсосочкового слоя эпидермиса, удлинение эпидермальных выростов, дилатация сосудов сосочкового слоя дермы и наличие нейтрофильных микроабсцессов Мунро. Гистологическое исследование используется преимущественно при атипичных клинических формах заболевания или при необходимости исключения других дерматозов [2, 19].

Метод отражательной конфокальной лазерной микроскопии позволяет проводить неинвазивное исследование кожи на клеточном уровне in vivo. При псориазе выявляются признаки гиперкератоза, паракератоза, утолщение эпидермиса, расширение сосудов дермальных сосочков и скопление воспалительных клеток. Данный метод применяется преимущественно в научных исследованиях и специализированных дерматологических центрах [5, 8].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) также является современным неинвазивным методом визуализации структуры кожи. С её помощью можно выявить утолщение эпидермиса, нарушение архитектоники дермоэпидермального соединения и расширение сосудов дермальных сосочков. Метод используется для оценки мор-

фологических изменений кожи и мониторинга эффективности терапии [6].

Высокочастотное ультразвуковое исследование кожи позволяет объективно оценить толщину эпидермиса и дермы, а также выраженность воспалительных изменений. При псориазе выявляются утолщение эпидермиса, снижение эхогенности дермы и усиление кровотока по данным допплерографии. Метод может применяться для мониторинга эффективности лечения [22, 29].

У детей с подозрением на псориатический артрит используются методы лучевой диагностики, включая ультразвуковое исследование суставов и магнитно-резонансную томографию. Эти методы позволяют выявлять признаки синовита, энтезита и структурных изменений суставов на ранних стадиях заболевания [13, 21].

Таким образом, инструментальные методы играют вспомогательную роль в диагностике псориаза у детей и применяются преимущественно при атипичных формах заболевания, необходимости дифференциальной диагностики и выявлении суставного поражения.

Стандартизированная оценка тяжести псориаза является необходимым условием выбора терапевтической тактики, мониторинга ответа на лечение и проведения клинических исследований. Согласно действующим клиническим рекомендациям, основными инструментами в педиатрической практике служат индексы PASI, BSA, IGA и CDLQI [5, 6, 14, 15].

– PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) – Индекс PASI является наиболее широко применяемым инструментом количественной оценки тяжести псориаза. Он учитывает площадь поражения и выраженность трёх клинических признаков – эритемы, инфильтрации и шелушения – в четырёх анатомических областях тела. Значения индекса варьируют от 0 до 72. В клинической практике значение PASI ≤ 10 соответствует лёгкому течению заболевания, тогда как PASI > 10 указывает на среднетяжёлое или тяжёлое течение псориаза [5, 6, 15]. В клинических исследованиях эффективности терапии используются показатели PASI 75, PASI 90 и PASI 100, отражающие снижение исходного значения индекса на 75 %, 90 % и 100 % соответственно. Эти показатели служат стандартными конечными точками при оценке эффективности современных методов лечения [14, 24, 30].

– BSA (*Body Surface Area*). Показатель BSA отражает площадь поражения кожного покрова и выражается в процентах от общей поверхности тела. Для приблизительной оценки используется правило «ладони пациента», площадь которой соответствует примерно 1 % поверхности тела. Значение BSA > 10 % обычно соответствует среднетяжёлому или тяжёлому течению псориаза [5, 6, 15].

– IGA (*Investigator's Global Assessment*). Шкала IGA представляет собой глобальную клиническую оценку тяжести заболевания по пятибалльной системе (0 – чистая кожа, 4 – тяжёлое поражение). Достижение значений IGA 0 или 1 (полное или почти полное очищение кожи) часто используется как основная конечная точка в клинических исследованиях биологической терапии [14, 15].

– CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*). Индекс CDLQI применяется для оценки качества жизни детей в возрасте от 5 до 16 лет. Он включает 10 вопросов, отражающих влияние заболевания на симптомы, повседневную активность, досуг, школьную жизнь, межличностные отношения и восприятие лечения. Максимальное значение индекса составляет 30 баллов. Показатель CDLQI > 10 свидетельствует о значительном снижении качества жизни и может служить основанием для интенсификации терапии [5, 6, 14].

– NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*). Индекс NAPSI используется для оценки тяжести поражения ногтей. Он рассчитывается отдельно для изменений ногтевого матрикса и ногтевого ложа каждого ногтя. При оценке всех двадцати ногтей максимальный суммарный показатель может достигать 160 баллов [15, 20].

– Критерии тяжёлого течения. К среднетяжёлому и тяжёлому псориазу относят случаи, при которых PASI > 10 и/или BSA > 10 % в сочетании с CDLQI > 10. Кроме того, к тяжёлым формам относят псориаз, значительно ухудшающий качество жизни независимо от площади поражения, включая поражение лица, волосистой части головы, гениталий, ладоней и подошв, а также псориатический артрит, пустулёзный псориаз и эритродермию [5, 6, 15, 20].

Дифференциальная диагностика псориаза у детей представляет значительную клиническую проблему ввиду многообразия форм заболевания и морфологического сходства с рядом дерматозов. Особую сложность представляют инверсный, эритродермический псориаз, пустулезный и псориатический артрит, каждый из которых требует разграничения со специфическим кругом нозологий [8, 19].

Выбор метода лечения определяется формой, тяжестью псориаза, возрастом ребёнка, наличием сопутствующей патологии и ранее применявшейся терапией. Согласно ступенчатому принципу, лечение начинается с наружных средств; при недостаточной эффективности подключается фототерапия, затем системные препараты и ГИБП [5, 6, 15].

Топическая терапия. Наружная терапия является основой лечения лёгкого и среднетяжёлого псориаза и обязательным дополнением системного лечения при тяжёлых формах. В современной литературе подчёркивается, что выбор топических средств должен учитывать возраст

ребёнка, локализацию очагов и риск системной абсорбции активных веществ [5, 6, 15, 25].

– Топические глюкокортикостероиды остаются препаратами первой линии наружного лечения псориаза у детей всех возрастных групп. Выбор класса активности определяется локализацией и возрастом ребёнка: на туловище и конечностях – средства умеренной и высокой активности, на лице, в складках и у детей раннего возраста – слабой и умеренной активности [5, 6, 15, 25].

Дозирование ТГКС у детей рассчитывается в «единицах кончика пальца» (fingertip units, FTU). Суммарная доза и продолжительность непрерывного применения ограничиваются во избежание кожной атрофии, стрий и подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Интермиттирующий режим (2 раза в неделю) в фазе поддерживающей терапии снижает риск атрофии и позволяет предотвращать рецидивы [5, 6, 15, 25].

– Аналоги витамина D3. Кальципотриол и кальцитриол ингибируют пролиферацию кератиноцитов, нормализуют их дифференцировку и оказывают иммуномодулирующее действие через рецепторы витамина D. У детей аналоги витамина D3 применяются с 2-летнего возраста; суммарная недельная доза ограничена для предотвращения гиперкальциемии. Фиксированная комбинация кальципотриола с бетаметазоном дипропионатом демонстрирует синергизм действия, превосходит монотерапию каждым из компонентов и является предпочтительным вариантом при поражении туловища и конечностей [5, 15, 25].

– Ингибиторы кальциневрина. Такролимус (0,03 % и 0,1 %) и пимекролимус (1 %) применяются при поражении лица, складок, периорбитальной зоны и гениталий, где длительное использование ТГКС нежелательно. Принципиальным преимуществом этого класса является отсутствие атрофогенного действия, что делает ингибиторы кальциневрина предпочтительными при необходимости длительного поддерживающего лечения в указанных анатомических зонах [5, 6, 15, 25].

– Кератолитики и новые топические препараты. Салициловая кислота (0,5–2 %) применяется для удаления толстых чешуек и улучшения проникновения других топических средств; у детей используется с осторожностью ввиду риска транскутанной резорбции и салицилизма при нанесении на большие площади. Деготь каменноугольный и цинксодержащие препараты сохраняют применение при псориазе волосистой части головы и ногтей, однако ограничены низкой комплаентностью [5, 15, 19].

Новые классы нестероидных топических препаратов – ингибиторы PDE4, ингибиторы JAK1/2 и арил-углеводородные рецепторные модуляторы – демонстрируют перспективные данные у взрослых пациентов с псориазом. В педиатрической популяции их доказательная база пока ограничена; накопление педиатрических данных по новым топическим молекулам рассматривается в современных обзорах как приоритетное направление для будущих клинических исследований [25].

Фототерапия. Фототерапия занимает важное место в комплексном лечении псориаза у детей, особенно при распространённых формах заболевания или недостаточной эффективности наружной терапии. Наиболее широко применяются методы узкополосной ультрафиолетовой терапии спектра 311 нм (NB-UVB), а также эксимерная терапия с длиной волны 308 нм. Терапевтический эффект ультрафиолетового излучения обусловлен его иммуномодулирующим действием: оно индуцирует апоптоз активированных Т-лимфоцитов, снижает продукцию провоспалительных цитокинов и подавляет гиперпролиферацию кератиноцитов. В результате уменьшается воспалительная инфильтрация кожи, нормализуются процессы дифференцировки эпидермальных клеток и достигается регресс псориатических высыпаний. Современные данные свидетельствуют о высокой эффективности и благоприятном профиле безопасности фототерапии при её рациональном применении в педиатрической практике [2, 5, 6, 15].

– Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (NB-UVB, 311 нм) является методом выбора при распространённом псориазе средней и тяжёлой степени у детей, прежде всего при каплевидной форме. Метод применяется, как правило, у детей старше 6–8 лет. Курс включает 20–30 сеансов 3 раза в неделю; частота клинического ответа достигает 65–75 %. Преимуществами NB-UVB являются отсутствие необходимости в системной фармакотерапии, сочетаемость с топическими средствами и хорошо изученный долгосрочный профиль безопасности [2, 5, 6, 15, 24].

По данным современных международных руководств, NB-UVB сохраняет важное место в терапевтическом алгоритме даже в эру биологической терапии – особенно для пациентов с распространённым псориазом, у которых системная фармакотерапия нежелательна или недоступна [24, 30].

– ПУВА-терапия (фотосенсибилизатор + УФА) у детей применяется значительно реже ввиду риска отдалённых побочных эффектов (фотостарение, лентигиноз, потенциально повышенный канцерогенный риск при многолетнем применении) и ограничена случаями резистентности к другим методам, преимущественно у подростков. Согласно отечественным клиническим рекомендациям, ПУВА у детей до 18 лет используется только при неэффективности других методов и с тщательным мониторингом [2, 5, 6, 15].

– Эксимерный лазер и эксимерная лампа (308 нм) обеспечивают высокоинтенсивное ультрафиолетовое воздействие в пределах очага поражения, что позволяет добиваться быстрого регресса при локализованных формах псориаза при минимальной суммарной дозе на непоражённую кожу. В настоящее время наблюдается постепенное накопление клинического опыта применения эксимерной терапии в лечении псориаза у детей [5, 15, 26].

Системная терапия. Классические системные препараты – метотрексат, циклоспорин А и ацитретин – применяются при среднетяжёлом и тяжёлом псориазе у детей в случае неэффективности топической терапии и фототерапии. В педиатрической популяции все три препарата в большинстве стран используются off-label, что требует тщательного обоснования, информированного согласия родителей и надлежащего клинико-лабораторного мониторинга [2, 5, 6, 15, 20].

– Метотрексат– антиметаболит фолиевой кислоты – является наиболее изученным и широко применяемым системным препаратом при тяжёлом псориазе у детей. Его механизм действия при псориазе обусловлен как антипролиферативным эффектом, так и иммуносупрессией через аденозиновый путь. Доза метотрексата у детей составляет 0,1–0,4 мг/кг/нед (перорально или подкожно), максимально 25 мг/нед; подкожный путь введения обеспечивает лучшую биодоступность и меньшую частоту гастроинтестинальных нежелательных явлений. Обязательно сопутствующее назначение фолиевой кислоты 1–5 мг/сут (кроме дня приёма метотрексата) [2, 5, 6, 15, 20].

По данным опубликованных исследований и клинических наблюдений, метотрексат эффективен как при бляшечном, так и при псориатическом артрите, что особенно ценно при сочетанной патологии. Необходимый мониторинг включает общий анализ крови и активность трансаминаз каждые 4–8 недель; при длительном применении проводится оценка степени фиброза печени. Несмотря на сохраняющуюся роль метотрексата при недоступности ГИБП, его эффективность при тяжёлом псориазе уступает биологическим препаратам, а кумулятивная токсичность ограничивает длительное применение. [16, 20, 28]

– Циклоспорин А (ЦсА) применяется при тяжёлом, резистентном псориазе у детей коротким курсом (3–6 мес, не более 1–2 лет). Начальная доза 2,5–3,5 мг/кг/сут в два приёма, при необходимости – увеличение до 5 мг/кг/сут. Препарат обеспечивает быстрый и выраженный клинический ответ (начало эффекта – 2–4 нед), что обусловливает его применение в качестве «моста» до начала биологической терапии или при необходимости быстрого контроля тяжёлого обострения. Основные ограничения: нефротоксичность, гипертония, высокая частота рецидивов после отмены [2, 5, 6, 15, 20].

– Ацитретин (синтетический ретиноид) особенно эффективен при пустулёзных и эритродермических формах псориаза, а также при псориазе ногтей. Доза у детей – 0,3–1 мг/кг/сут. Применение нередко сочетается с NB-UVB (ре-ПУВБ) с синергичным эффектом. Основным ограничением является выраженная тератогенность, что делает назначение девочкам-подросткам крайне нежелательным [2, 5, 6, 15].

В исследовании реальной клинической практики при генерализованном пустулёзном псориазе у детей сравнение ацитретина и секукинумаба показало, что последний обеспечивал более быструю нормализацию уровня СРБ – в среднем к 3,9-му дню терапии, – что свидетельствует о преимуществе биологической терапии по скорости противовоспалительного ответа при острой форме пустулёзного псориаза [27].

Биологическая терапия. Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) существенно расширило возможности лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза у детей. Эти препараты селективно воздействуют на ключевые звенья иммунного воспаления, прежде всего на цитокиновую ось IL-23/Th17, играющую центральную роль в патогенезе заболевания. В настоящее время в педиатрической практике применяются несколько классов ГИБП, включая ингибиторы фактора некроза опухолей-α (ФНО-α), ингибиторы IL-12/23, ингибиторы IL-17A и ингибиторы IL-23 (субъединица p19) [28, 30].

Согласно клиническим рекомендациям, биологическая терапия показана детям со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом при значениях PASI > 10 и/или BSA > 10 % в сочетании со снижением качества жизни по шкале CDLQI > 10. К тяжёлым формам также относят псориаз с поражением функционально и эстетически значимых локализаций (лицо, волосистая часть головы, гениталии, ладони и подошвы), пустулёзные формы, эритродермию и псориатический артрит независимо от площади поражения кожи [5, 6, 15].

Назначение ГИБП рекомендуется при неэффективности, непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии, включая наружное лечение, фототерапию и как минимум один системный препарат (метотрексат, циклоспорин или ацитретин). В отдельных случаях, таких как генерализованный пустулёзный псориаз, эритродермия или тяжёлый псориатический артрит, биологическая терапия может применяться без предварительного использования классических системных средств [5, 6, 15, 20]. Международные рекомендации придерживаются сходных принципов отбора пациентов для биологической терапии, подчёркивая важность оценки качества жизни. Значительное снижение качества жизни может рассматриваться как самосто-

ятельное основание для назначения ГИБП даже при умеренных значениях PASI [23, 24, 30].

Перед началом биологической терапии проводится стандартное обследование, включающее скрининг на латентный туберкулёз (IGRA-тест или проба Манту), обследование на вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекцию, исключение активных инфекционных процессов, а также оценку вакцинального статуса пациента [5, 6, 7, 15].

Ингибиторы ФНО-α. Ингибиторы фактора некроза опухолей-α стали первым классом биологических препаратов, внедрённых в клиническую практику для лечения псориаза. В педиатрической дерматологии данная группа представлена этанерцептом и адалимумабом.

ФНО-α занимает важное место в воспалительном каскаде псориаза. Этот цитокин усиливает активацию Т-лимфоцитов, стимулирует экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках и способствует продукции провоспалительных цитокинов в коже. Блокада ФНО-α приводит к подавлению воспалительной реакции и уменьшению инфильтрации кожи иммунными клетками. Однако ингибирование данного цитокина не устраняет первичную гиперактивацию оси IL-23/Th17, играющей ключевую роль в патогенезе псориаза, что объясняет меньшую глубину клинического ответа по сравнению с ингибиторами IL-17A [13, 22, 28].

– Этанерцепт представляет собой рекомбинантный растворимый рецептор ФНО-α, способный связывать как ФНО-α, так и ФНО-β (лимфотоксин). Препарат стал первым биологическим агентом, одобренным для лечения бляшечного псориаза у детей. Его регистрация в Европе была получена в 2004 году (первоначально для пациентов старше 8 лет, позднее – с 6 лет).

Этанерцепт вводится подкожно один раз в неделю в дозе 0,8 мг/кг массы тела (максимально 50 мг в неделю).

В педиатрическом рандомизированном двойном слепом исследовании достижение PASI 75 к 12-й неделе наблюдалось у 57 % пациентов, получавших этанерцепт, по сравнению с 11 % в группе плацебо. При продолжении терапии клинический ответ сохранялся на протяжении 52 недель [13, 22, 28].

Сравнительные исследования показали, что этанерцепт характеризуется более низкой частотой достижения PASI 90 и PASI 100 по сравнению с ингибиторами IL-17A, что определяет его место преимущественно во второй или третьей линии биологической терапии [22, 28].

Важным преимуществом этанерцепта является возможность применения у пациентов с сопутствующим псориатическим артритом. Кроме того, препарат имеет длительный опыт применения в педиатрической практике и хорошо изученный профиль безопасности [13, 22].

– Адалимумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1 к ФНО-α. Препарат зарегистрирован для лечения тяжёлого бляшечного псориаза у детей с четырёхлетнего возраста.

Адалимумаб вводится подкожно каждые две недели после введения нагрузочной дозы; дозирование определяется массой тела пациента.

В педиатрическом исследовании III фазы CADMUS Jr достижение PASI 75 к 16-й неделе наблюдалось у 58–62 % пациентов, PASI 90 – у 32–45 %, а показатель IGA 0/1 – у 33–50 % пациентов.

Адалимумаб имеет ряд клинических преимуществ, включая возможность применения у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника – болезнью Крона и язвенным колитом, а также более высокую эффективность при псориатическом артрите. Вместе с тем по частоте достижения глубокого клинического ответа адалимумаб уступает ингибиторам IL-17A и IL-23 [13, 14, 22].

Ингибиторы IL-12/23: устекинумаб

– Устекинумаб является моноклональным антителом, направленным против субъединицы p40, общей для интерлейкинов-12 и -23. Блокада данной субъединицы приводит к подавлению дифференцировки Th1- и Th17-лимфоцитов и снижению продукции ключевых провоспалительных цитокинов, включая интерферон-γ, IL-17A и IL-22 [22, 28, 30, 31].

В странах Европы и России устекинумаб зарегистрирован для лечения тяжёлого бляшечного псориаза у детей старше 6 лет. Дозирование зависит от массы тела: при массе менее 60 кг – 0,75 мг/кг, при массе 60–100 кг – 45 мг, при массе более 100 кг – 90 мг. Препарат вводится подкожно на 0-й и 4-й неделях, затем каждые 12 недель [13, 22, 30].

Эффективность препарата у детей была продемонстрирована в рандомизированном исследовании III фазы CADMUS, в котором PASI 75 к 12-й неделе достигался у 78–81 % пациентов, PASI 90 – у 54–61 %, а показатель IGA 0/1 – у 69–71 % пациентов. Клинический эффект сохранялся на протяжении 52 недель терапии [14, 22, 30].

Важным преимуществом устекинумаба является возможность его применения у пациентов с сопутствующими воспалительными заболеваниями кишечника, что делает его предпочтительным вариантом терапии при сочетании псориаза с данной коморбидностью [20, 22, 30].

Ингибиторы IL-17A воздействуют на одно из ключевых эффекторных звеньев воспалительного каскада псориаза – прямую стимуляцию кератиноцитов цитокином IL-17A. Этот цитокин является основным медиатором Th17-клеточного иммунного ответа и индуцирует продукцию антимикробных пептидов, провоспалительных цитокинов и хемокинов, что приводит к рекрутирова-

нию нейтрофилов и поддержанию хронического воспаления в коже [9, 14, 22, 31].

Блокада IL-17A прерывает данный воспалительный каскад, что обеспечивает быстрое уменьшение воспаления и выраженное очищение кожи. По данным клинических исследований, препараты этого класса демонстрируют наиболее высокую частоту достижения глубокого клинического ответа среди всех биологических препаратов, применяемых при псориазе [22, 24].

В педиатрической практике данный класс представлен секукинумабом и иксекизумабом.

– Секукинумаб (ключевой препарат класса) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1/κ, высокоселективно связывающее интерлейкин-17A и предотвращающее его взаимодействие с рецептором IL-17RA. Блокада данного сигнального пути приводит к подавлению гиперпролиферации кератиноцитов и уменьшению воспалительной инфильтрации кожи [7, 14, 18].

Секукинумаб стал первым ингибитором IL-17A, получившим регистрацию для лечения среднетяжёлого и тяжёлого бляшечного псориаза у детей старше 6 лет. [7, 14, 18]

Дозирование препарата у детей определяется массой тела. При массе тела менее 25 кг применяется доза 75 мг; при массе 25–50 кг – 75 мг (низкая доза) или 150 мг (высокая доза); при массе тела более 50 кг – 150 мг (низкая доза) или 300 мг (высокая доза). Препарат вводится подкожно по индукционной схеме на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделях, после чего применяется поддерживающий режим введения каждые 4 недели. Фармакокинетические исследования показали, что при весовом дозировании системная экспозиция секукинумаба у детей сопоставима с таковой у взрослых пациентов [7, 14].

В педиатрических клинических исследованиях III фазы было показано, что уже к 12-й неделе PASI 75 достигался у 93 % пациентов, PASI 90 – у 69 %, а PASI 100 – у 59,5 %. К 24-й неделе показатели эффективности увеличивались: PASI 90 наблюдался у 88 % пациентов, PASI 100 – у 67 %, а показатель IGA 0/1 наблюдался у 80 % пациентов. Одновременно отмечалось достоверное улучшение качества жизни по индексу CDLQI, которое регистрировалось уже к 12-й неделе и усиливалось к 24-й неделе терапии [14].

Результаты рандомизированного двойного слепого исследования с активным контролем (этанерцепт) и плацебо также подтвердили статистически значимое превосходство секукинумаба по всем первичным и ключевым вторичным конечным точкам. При длительном наблюдении устойчивость терапевтического эффекта сохранялась: к 52-й неделе терапии PASI 90 отмечался у 75 % пациентов. Примечательно, что среди пациентов, достигших полного клинического ответа (PASI 100), случаев утраты эффекта в течение периода наблюдения не зарегистрировано [14].

Данные реальной клинической практики, полученные в различных странах, включая отечественные наблюдения, подтверждают результаты регистрационных исследований. У детей с тяжёлым бляшечным псориазом терапия секукинумабом обеспечивает быстрое и выраженное очищение кожи, характеризуется хорошей переносимостью и редко требует отмены препарата из-за нежелательных явлений [18].

Особое значение секукинумаб имеет при лечении генерализованного пустулёзного псориаза – редкой и потенциально жизнеугрожающей формы заболевания, сопровождающейся системными проявлениями, включая лихорадку, лейкоцитоз и гипоальбуминемию. По данным клинических наблюдений, при сравнении с ацитретином применение секукинумаба у детей с данной формой заболевания обеспечивало более быстрое купирование системного воспаления: нормализация уровня С-реактивного белка происходила в среднем на 3,9-й день терапии, а сроки достижения полной клинической ремиссии были существенно короче [27].

Профиль безопасности секукинумаба у детей в целом сопоставим с таковым у взрослых пациентов и оценивается как благоприятный. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей лёгкой или умеренной степени тяжести, которые, как правило, не требуют прекращения терапии. Отмечается незначительное повышение риска кандидозных инфекций кожи и слизистых оболочек, однако случаи тяжёлого кандидоза в педиатрических исследованиях единичны. Частота серьёзных инфекций в регистрационных исследованиях составляла менее 1 случая на 100 пациентов. Случаи реактивации туберкулёза, тяжёлой нейтропении, демиелинизирующих заболеваний и злокачественных новообразований в педиатрических когортах не зарегистрированы. В то же время применение секукинумаба требует осторожности у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, поскольку блокада IL-17 может быть ассоциирована с риском их обострения [7, 14].

– Иксекизумаб представляет собой моноклональное антитело класса IgG4, обладающее очень высоким сродством к интерлейкину-17A (IL-17A) (Kd ≈ 3 пМ). Препарат селективно нейтрализует IL-17A и блокирует его взаимодействие с рецептором IL-17RA, подавляя ключевые механизмы псориатического воспаления, включая активацию иммунных клеток и гиперпролиферацию кератиноцитов.

Препарат вводится подкожно. В педиатрической практике применяется нагрузочная схема на 0-й и 4-й неделях с последующим введением каждые 4 недели. Дозирование зависит от массы

тела: при массе менее 25 кг – 40 мг (нагрузочная доза 80 мг), при массе 25–50 кг – 80 мг (нагрузочная доза 160 мг), при массе более 50 кг – дозирование соответствует взрослой схеме (160 мг нагрузочно с последующим введением 80 мг) [22, 24, 28].

Эффективность иксекизумаба у детей была продемонстрирована в рандомизированном клиническом исследовании III фазы IXORA-PEDS. К 12-й неделе терапии достижение PASI 75 наблюдалось у 89 % пациентов, PASI 90 – у 78 %, а показатель IGA 0/1 отмечался у 81 % пациентов. Полученные результаты сопоставимы с эффективностью секукинумаба и превосходят показатели, продемонстрированные ингибиторами ФНО-α и устекинумабом. По данным расширенного периода наблюдения, клинический ответ сохранялся у большинства пациентов в течение 48–60 недель лечения [22, 24].

Профиль безопасности иксекизумаба у детей в целом аналогичен таковому для других ингибиторов IL-17A. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются лёгкие инфекции верхних дыхательных путей; также отмечается незначительное повышение риска кандидозных инфекций кожи и слизистых оболочек. Применение препарата у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника требует осторожности, поскольку блокада IL-17 может быть связана с риском их обострения. Сравнительные педиатрические исследования секукинумаба и иксекизумаба непосредственно не проводились, однако данные клинических исследований у взрослых свидетельствуют о сопоставимой эффективности препаратов данного класса [22, 24].

Ингибиторы IL-23 (субъединица p19). Высокоселективные ингибиторы интерлейкина-23 – гуселькумаб, рисанкизумаб и тилдракизумаб – направлены на субъединицу p19, уникальную для молекулы IL-23 и отсутствующую в структуре IL-12. В отличие от устекинумаба, блокирующего субъединицу p40, общую для IL-12 и IL-23, препараты данного класса избирательно подавляют IL-23-опосредованную дифференцировку и поддержание пула Th17-лимфоцитов. Такая селективность позволяет эффективно ингибировать ключевой патогенетический путь псориатического воспаления, не нарушая IL-12-зависимые иммунные механизмы защиты от внутриклеточных патогенов [22, 24, 31].

В клинических исследованиях у взрослых пациентов ингибиторы IL-23 p19 демонстрируют одни из наиболее высоких показателей эффективности среди всех классов генно-инженерных биологических препаратов. В частности, в исследованиях рисанкизумаба достижение PASI 90 к 16-й неделе терапии наблюдалось у 72–75 % пациентов, а полный клинический ответ (PASI 100) достигал 56 % [22, 31].

Важной особенностью препаратов данного класса является длительное сохранение клинического эффекта. В ряде исследований показано, что у части пациентов высокий уровень ответа (PASI 90) сохраняется более 12 месяцев после прекращения терапии, что наблюдается значительно реже при применении ингибиторов ФНО-α и IL-17A [22, 31].

Педиатрические исследования III фазы для ингибиторов IL-23 p19 в настоящее время завершаются или уже завершены, и публикация их результатов ожидается в ближайшее время. С учётом высокой эффективности данного класса у взрослых пациентов и патогенетической обоснованности воздействия на ключевой регулятор Th17-ответа предполагается, что после получения педиатрических регистраций ингибиторы IL-23 p19 могут занять ведущие позиции в алгоритмах лечения детского псориаза наряду с ингибиторами IL-17A [24, 28, 31].

Дополнительным практическим преимуществом препаратов данного класса является редкий режим введения. У взрослых пациентов интервалы между инъекциями составляют 8–12 недель, что потенциально может повысить приверженность терапии в педиатрической практике [22, 24].

По данным долгосрочных исследований у взрослых (период наблюдения до 5 лет), ингибиторы IL-23 p19 характеризуются благоприятным профилем безопасности. Не выявлено признаков системной иммуносупрессии, увеличения риска реактивации туберкулёза, оппортунистических инфекций или злокачественных новообразований [22, 24, 31].

Представленные данные свидетельствуют о значительном прогрессе в развитии биологической терапии псориаза в педиатрической практике. Появление новых поколений генно-инженерных биологических препаратов сопровождается повышением эффективности лечения при сохранении благоприятного профиля безопасности. Так, переход от ингибиторов ФНО-α к препаратам, направленным на блокаду IL-17A, ассоциирован с увеличением частоты достижения PASI 90 приблизительно с 30–45 % до 69–78 %. При этом достижение полного очищения кожи (PASI 100), ранее рассматривавшееся как редкий исход терапии, в настоящее время становится реалистичной и клинически достижимой целью лечения у значительной части пациентов. [14, 22, 28]

Таким образом, псориаз у детей представляет собой хроническое иммуновоспалительное заболевание с вариабельными клиническими проявлениями и значительным влиянием на физическое и психоэмоциональное состояние пациента. Диагностика заболевания основывается преимущественно на клинической оценке характерных кожных проявлений, однако в ряде случаев для уточнения диагноза и проведения дифференци-

альной диагностики применяются дополнительные методы исследования, включая дерматоскопию, инструментальные методы визуализации и лабораторные исследования. Лабораторные методы имеют значение при выявлении сопутствующей патологии, а также при подготовке пациента к системной и биологической терапии.

Стандартизированная оценка тяжести заболевания с использованием индексов PASI, BSA, IGA и CDLQI позволяет объективизировать выраженность кожного процесса, определить влияние заболевания на качество жизни пациента и обосновать выбор оптимальной терапевтической тактики. Современный подход к лечению псориаза у детей основывается на принципах индивидуализации терапии с учётом клинической формы заболевания, распространённости кожного процесса и наличия коморбидных состояний.

Существенный прогресс в терапии детского псориаза связан с внедрением генно-инженерных биологических препаратов, направленных на ключевые звенья иммунного воспаления, прежде всего на цитокиновую ось IL-23/Th17. Современные ГИБП демонстрируют высокую клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности, обеспечивая достижение высокого уровня терапевтического ответа, включая PASI 90 и PASI 100. Наиболее выраженные результаты показали ингибиторы IL-17A, позволяющие добиться быстрого и устойчивого контроля заболевания у значительной части пациентов.

Комплексный диагностический подход и своевременное применение современных терапевтических стратегий, включая биологическую терапию, позволяют значительно повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни детей с псориазом. Дальнейшее накопление данных о долгосрочной эффективности и безопасности биологических препаратов в педиатрической практике будет способствовать совершенствованию алгоритмов ведения пациентов и оптимизации терапии данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакулев А.Л., Тальникова Е.Е. Псориаз в педиатрической практике // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 496–499. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2150.
2. Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., Иванов О.Л. (ред.) Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – ISBN 978-5-9704-5708-5.
3. Дворянкова Е.В., Невозинская З.А., Ваал О.В. и др. Ключевые аспекты псориаза у детей // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, № 10. – С. 16–21. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-16-21.
4. Жукова О.В., Касихина Е.И. Эпидемиологические аспекты псориаза у детей и подростков // Consilium Medicum. Дерматология. – 2018.
5. Клинические рекомендации «Псориаз» (взрослые и дети). Одобрено НПС Минздрава РФ, протокол № 23 от 27.12.2022. URL: https://base.garant.ru/406401051/.
6. Клинические рекомендации «Псориаз у детей» (МКБ-10: L40). Союз педиатров России. URL: https://nikid.ru/wp-content/uploads/klinicheskie_rekomendacii_psoriaz_u_detej.pdf.
7. Козэнтикс (секукинумаб). Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Рег. номер: ЛП-003715. – Новартис Фарма АГ, 2021.
8. Красникова В.Н., Орлова Е.А., Ловердо Р.Г. Особенности клинических проявлений псориаза у детей // Педиатрическая дерматология и аллергология. – 2022.
9. Купцова Д.Г., Петричук С.В., Мурашкин Н.Н. и др. Особенности содержания цитокинов и хемокинов в сыворотке крови у детей с вульгарным псориазом // Цитокины и воспаление. – 2023. – № 1. – С. 18–24. DOI: 10.17816/CI2023231-3.
10. Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Петричук С.В., Мурашкин Н.Н. и др. Оценка количества субпопуляций CD4□ клеток с экспрессией эктонуклеотидаз CD39 и CD73 у детей с псориазом // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 587–596. DOI: 10.15789/1563-0625-AOC-2487.
11. Купцова Д.Г., Петричук С.В., Мурашкин Н.Н. Число клеток с транслокацией NF-κB в зависимости от тяжести псориаза и проводимой терапии у детей // Вестник РНИМУ им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 2. DOI: 10.24075/vrgmu.2022.025.
12. Музыченко А.П. Системная терапия псориаза в детском возрасте: современный взгляд на проблему // Дерматовенерология. Косметология. – 2023.
13. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т. и др. Псориаз и псориатический артрит в детском возрасте // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 444–451. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2146.
14. Намазова-Баранова Л.С., Бакулев А.Л., Мурашкин Н.Н., Нам Л.Н., Иванов Р.А. Лечение среднетяжёлого и тяжёлого псориаза у детей: новые возможности генно-инженерной биологической терапии // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 446–450. DOI: 10.15690/vsp.v20i5.2322.
15. Национальный клинический протокол диагностики и лечения по нозологии «Псориаз» / РСНПМЦ дерматовенерологии и косметоло-

гии МЗ РУз. – Ташкент: МЗ РУз, 2025. – Приложение к приказу № 180 от 23.06.2025.
16. Никитина Е.А., Свечникова Е.В., Бакулев А.Л. Эволюция подходов к лечению пациентов с псориазом // Клиническая дерматология и венерология. – 2025.
17. Рихсиева Н.Т. Иммунологический статус детей при псориазе // Молодой ученый – 2017.
18. Свечникова Е.В., Знаменская Л.Ф., Чикин В.В. Клинические наблюдения применения секукинумаба у детей с тяжёлым псориазом // Вопросы современной педиатрии. – 2019.
19. Сидоренко О.А., Козин В.М., Адаскевич В.П. Трудности диагностики дерматозов у детей // Дерматология (Санкт-Петербург). – 2024.
20. Хобейш М.М., Соколовский Е.В. Системная терапия псориаза и псориатического артрита: алгоритмы назначения // Вестник дерматологии и венерологии. – 2025. – Т. 101, № 1. – С. 28–49.
21. Coronel L. et al. Prevalence of ultrasound and clinical features of inflammatory arthritis in children with cutaneous psoriasis // Rheumatology (Oxford). – 2024. – Vol. 63, № 5. – P. 1391–1396. DOI: 10.1093/rheumatology/kead398.
22. Diotallevi F., Simonetti O., Rizzetto G. et al. Biological treatments for pediatric psoriasis: state of the art and future perspectives // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23, № 19. – P. 11128. DOI: 10.3390/ijms231911128.
23. Goenaga-Vázquez Y., Lauck K.C., Hebert A.A. et al. Managing pediatric psoriasis: update on treatments and challenges – a review // J Dermatolog Treat. – 2022. – Vol. 33, № 5. – P. 2433–2442. DOI: 10.1080/09546634.2022.2059051.
24. Hebert A.A., Browning J., Kwong P.C. et al. Diagnosis and management of pediatric psoriasis: an overview for pediatricians // J Drugs Dermatol. – 2023. – Vol. 22, № 8. – P. 742–753. DOI: 10.36849/JDD.7531.
25. Lie E., Choi M., Wang S.P., Eichenfield L.F. Topical management of pediatric psoriasis: a review of new developments and existing therapies // Paediatr Drugs. – 2024. – Vol. 26, № 1. – P. 9–18. DOI: 10.1007/s40272-023-00603-3.
26. Lovell K.K., Strowd L.C., Feldman S.R. Navigating challenges and advances in pediatric psoriasis and atopic dermatitis treatment // Children. – 2023. – Vol. 10, № 12. – P. 1909. DOI: 10.3390/children10121909.
27. Miao Ch., Chen Y., Wang Zh. et al. Real-world data on the use of secukinumab and acitretin in pediatric generalized pustular psoriasis // J Dermatol. – 2023. – Vol. 50, № 2. – P. 258–261. DOI: 10.1111/1346-8138.16551.
28. Kim H.O., Kang S.Y., Kim J.C. et al. Pediatric psoriasis: from new insights into pathogenesis to updates on treatment // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9, № 8. – P. 940. DOI: 10.3390/biomedicines9080940.
29. Wang J., Zhu Q., Li F. et al. Clinical, dermoscopic, and ultrasonic monitoring of the response to biologic treatment in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis // Front Med. – 2023. – Vol. 10. DOI: 10.3389/fmed.2023.1162873.
30. Menter A., Cordoro K.M., Davis D.M.R. et al. Joint American Academy of Dermatology – National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients // J Am Acad Dermatol. – 2020. – Vol. 82, № 1. – P. 161–201. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.08.049.
31. Morita A., Saeki H. Pediatric psoriasis: understanding pathological conditions and advances in treatment // J Dermatol. – 2024. – Vol. 51, № 2. – P. 185–195. DOI: 10.1111/1346-8138.17049.

УДК:616.53-002.282-039.1-092.11

РОЛЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА (TGF-B) В ПАТОГЕНЕЗЕ РОЗАЦЕА

А.С. ЯКУБОВА

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

ҲУЛОСА

РОЗАЦЕА ПАТОГЕНЕЗИДА ТРАНСФОРМАЦИЯЛОВЧИ ЎСИШ ОМИЛИНИНГ (TGF-B) РОЛИ

А.С. Якубова

Мақолада розацеа патогенези ҳақида замонавий маълумотлар келтирилган. Розацеа шаклланишида трансформацияловчи ўсиш омилининг (TGF-B) нинг роли батафсил муҳокама қилинган.

Калитли сўзлар: розацеа, патогенез, трансформацияловчи ўсиш омили (TGF-B)

SUMMARY

THE ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR (TGF-B) IN THE PATHOGENESIS OF ROSACEA

A.S. Yakubova

The article provides up-to-date information on the pathogenesis pf rosacea. The role of the role of transforming growth factor (TGF-B) in the formation of rosacea is discussed in detail.

Key words: rosacea, pathogenesis, transforming growth factor (TGF-B).

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА (TGF-B) В ПАТОГЕНЕЗЕ РОЗАЦЕА

А.С. Якубова

В статье представлена актуальная информация о патогенезе розацеа. Подробно обсуждается роль трансформирующего фактора роста (TGF-B) в формировании розацеа.

Ключевые слова: розацеа, патогенез, трансформирующий фактор роста (TGF-B).

Розацеа – это хроническое, рецидивирующее заболевание кожи, которое обычно поражает центральную часть лица, с относительно неизвестной этиологией и патофизиологией. Лица со светлой кожей и с I и II типами кож по Фитцпатрику, а также люди со светочувствительной кожей наиболее часто подвергаются риску развития розацеа (19).

Преимущественная локализация высыпании в центральной части лица, течение заболевания периодами ремиссий и обострений влияет на психо-неврологический статус и вызывают депрессивный состояние у больных, что приводит снижению качества жизни пациентов [19, 20, 22].

В исследовании, проведенном в 2018 году, распространенность розацеа была оценена в 5,46 % среди населения и а 2,38 % среди всех амбулаторных дерматологических пациентов.

Несмотря на многочисленные научные исследования этиология и патогенез розацеа до конца не изучены и данное заболевание являются актуальной проблемой дерматокосметологии.

В отечественной и зарубежной литературе формирование розацеа связывают с генетической предрасположенностью, патологией желудочно-кишечного тракта связанный с Helicobacter pylori (3,21), эндокринной [27] и нервной систем [13], с нарушением работы адаптивного и врожденного иммунитета [5], дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов (11,8), матриксных мелаллопротеиназ [14], действием микробных факторов, в частности Demodex folliculorum [15], ультрафиолетового облучения [10] и др.

Например, Woo Y. R., Lim J. H., Cho D.H. et al. (2016) ссылаясь на работы других авторов [2]. приводит схематическое представление факторов (рис. 1), которые значительно влияют на молекулярные механизмы развития розацеа [16[. Авторы считает, что среди предрасполагающих факторов значительную роль играют генетическая предрасположенность, а также потенциальная связь розацеа с хроническими заболеваниями. Провоцирующими факторами часто являются ультрафиолетовое излучение, колонизация Demodex folliculorum, микробные стимулы, высокая температура и стресс. Дисфункция иммунной системы включает нарушение работы как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Нейроваскулярные расстройства у больных розацеа проявляются повышением содержания пептид активатора гипофизарной аденилатциклазы (PACAP), вазоактивного кишечного пептида, адренмедуллина, пептид связанного с геном кальцитонина и субстанции Р.



Рис. 1. Схематическое представление факторов, которые значительно влияют на молекулярные механизмы розацеа.

В настоящее время благодаря современным и высокоинформативным методам исследования, патогенез розацеа значительно расширилась. Изучение молекулярных механизмов патогенеза розацеа может помочь в разработке новых эффективных методов лечения этого заболевания. Известно, что у больных розацеа возрастные генетически-детерминированные изменения гормонального гомеостаза приводят к ангиопатии, иммунному дисбалансу, нарушению РН кожи, процессов влагообмена, салоотделения, архитектоники коллаген-эластинового каркаса дермы и другим проявлениям старения кожи [16, 18].

Определенный интерес представляет проведение анализа основных стимуляторов ангиогенеза участвующих в патогенезе розацеа. В литературе все часто публикуют о значении трансформирующего фактора роста (TGF) в патогенезе розацеа. В патогенезе розацеа наиболее изученным трансформирующим фактором роста является TGF-β. Он представляет собой белок (представитель цитокинов), который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток. TGF-β существует в виде 5 изоформ, 3 из которых экспрессируются в нормальных тканях млекопитающих и обозначаются как TGF-β1, TGF-β2 и TGF-β3. Из трех распространенных изоформ TGF-бета, TGF-beta1 и TGF-beta2 считаются фиброгенными, тогда как TGF-beta3 обладает свойствами против рубцов. (Мякошина Е.Б., Куликова И.Г., Балацкая Н.В., Катаргина Л.А., Саакян С.В. Трансформирующий фактор роста TGF-β хорошо изучен при различном клиническом течении начальной меланомы хориоидеи до и после органосохранного лечения [17, 26].

Источниками TGF-β являются преимущественно моноциты и макрофаги и содержат его постоянно, и секретируют только при активации. Кроме того, TGF-β могут продуцировать и другие клетки, такие как фибробласты, эндотелиоциты, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, гладкомышечные клетки, а также клетки многих видов злокачественных опухолей. TGF-α, как и эпидермальный фактор роста (EGF) участвует в регуляции пролиферации клеток [6, 23, 24].

Шурубей В. А. (2015) с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа определила наличие антител, специфичным к TGF-β1 и VEGF у больных розацеа. При этом выявлено достоверное повышение уровня VEGF и TGF-β1 в сыворотке крови (321,29+/-26,02 пг/мл и 12460,35+/-581,20 пг/мл соответственно) по сравнению с группой здоровых добровольцев (214,54+/-32,03 пг/мл и 9461,25 +/-800,69 пг/мл соответственно). По мнению автора полученные данные свидетельствует о важной роли обеих цитокинов (TGF-β1, VEGF) в патогенезе розацеа [28].

Ученными также изучен роль трансформирующего ростового фактора TGF-β1 в патогенезе рака молочной железы. Результаты исследование показали, что увеличение агрессивности опухоли происходит также за счет стимуляции ангиогенеза под воздействием TGF-β1. TGF-β1 способен индуцировать экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), являющегося основным ангиогенным фактором, регулирующим рост новых кровеносных и лимфатических сосудов. Кроме того, ангиогенезу может способствовать β-катенинзависимая активация металлопротеиназ, разрушающих внеклеточный матрикс, из которого освобождается значительный запас ростовых факторов. TGF-β1 сигнальная трансдукция в эндотелиальных клетках является уникальной, поскольку затрагивает пути передачи сигнала, имеющие противоположный эффект на пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток: классический Smad-зависимый путь через TGF-β-RII и TGF-β-RI (ALK-5) с последующей активацией Smad2 и Smad3 и TGF-β-RII и ALK-1- опосредованный. Баланс между этими сигнальными путями реализуется через эндо глин (CD105), являющийся одним из рецепторов III типа TGF-β, который блокирует передачу сигнала, инициированного ALK-5, тогда как активирует ALK-1-опосредованный путь. Показано, что при раке молочной железы белок эндоглин специфически экспрессирован на эндотелиальных клетках пери- и интратуморальныых кровеносных сосудов и стромальных компонентах опухоли. Эндотелиальные клетки, подобно эпителиальным, способны трансформироваться в мезенхимальные в процессе эндотелиально-мезенхимального перехода (EndMT), в регуляции которого, помимо TGF-β1-пути, принимают участие Wnt, Noth сигнальные каскады.

Кроме того, *Владимир В. Х. и его соавторы* изучили роли трансформирующих факторов роста (TGF-β, FGF-2, VEGF-A) в течении эндокринной офтальмопатии (ЭОП). Результаты исследование показало, что, у пациентов с ЭОП обнаружено нарастание концентрации FGF-2 и TGF-β в сыворотке крови и слезе в большей степени при тяжелых формах заболевания в активную фазу. Максимальные концентрации FGF-2 и TGF-β в сыворотке крови и слезе, VEGF-A в слезе зафиксированы в активную фазу тяжелой формы ЭОП. Полученные результаты позволяют расценивать FGF-2, TGF-β и VEGF-A в качестве биологических маркеров тяжести и активности ЭОП.

TGFβ1 относится к числу наиболее перспективных молекулярных маркеров, поскольку он вовлечен как в регуляцию процессов клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, так и во внутриклеточные процессы и внеклеточное окружение, т.е. те процессы, которые обеспечивают опухолевую прогрессию. Проведенные в последние годы клинические и экспериментальные исследования показали как прогностическую значимость, так и предсказательную роль определе-

ния белка TGF-β в сыворотке крови или уровня экспрессии его рецептора/белка в ткани больных раком молочной железы. В частности, высокий уровень продукции TGF-β1 в сыворотке крови и снижение уровня экспрессии его рецептора TGF-β-RIII ассоциированы с неблагоприятным прогнозом у больных раком молочной железы [26].

В другом исследовании у 12 больных офтальморозацеа выявили, что среднее значение TGFβ1 повышена в 1,9 раз, а TGFβ2 в 1,2 раза [12].

Samantha Sagaser и соавторы изучили изменения TGFβ и микробиома глаза после применения интенсивного импульсного света с экспрессией мейбомиевых желез (IPL-MGX) по сравнению с применением только MGX при симптомах сухого глаза, вызванных заболеванием мейбомиевых желез и при офталморозацеа. TGFβ в слезной жидкости ранее не изучался. Возможно, слезная пленка неточно отражает повышение уровня TGFβ, поскольку в предыдущих дерматологических исследованиях, выявивших повышение уровня TGFβ после IPL, использовались биопсии кожи. Авторы считают, хотя полученные данные и не являются статистически значимыми из-за небольшой выборки, предполагают, что TGFβ1 может быть вовлечен в механизм действия IPL при синдроме сухого глаза, и что сочетание IPL и MGX может иметь аддитивный или синергический эффект. Интересно, что в предыдущей работе с этой когортой также было обнаружено улучшение результатов лечения синдрома сухого глаза по оценке пациентов в группе IPL-MGX. В будущих исследованиях следует отдавать приоритет большому объему выборки и большему размеру когорты [12].

Национальная общества розацеа,в клинических протоколах по ведению больных с розовыми угрями особое внимание уделяется рациону питание. Согласно недавнему исследованию HOP, йогурт, сыр, сметана, соя, дрожжевой экстракт и шоколад являются одними из наиболее распространенных пищевых триггеров, о которых сообщали пациенты с розацеа. Объединяет их всех то, что это – ферментированные продукты с относительно повышенным уровнем гистамина. Гистамин обусловливает повышение проницаемости сосудистой стенки, приток воспалительных элементов, а также явления зуда, сопровождающего розацеа. В организме человека основным источником гистамина и других медиаторов, вызывающих вазодилатацию и воспалительную реакцию, являются тучные клетки. Исследованиями доказано, что в пораженной коже пациентов с папуло-пустулезной и эритематозно-телангиэктатической формами розацеа количество тучных клеток значительно выше, чем в незатронутой патологией коже. При этом отмечалась положительная корреляция между количеством тучных клеток и продолжительностью розацеа. Хотя нет сообщений о взаимодействии между тучными клетками и другими иммунными клетками, включая макрофаги, нейтрофилы и Т-клетки при розацеа, многие исследования доказали, что тучные клетки могут активироваться другими иммунными клетками или могут активировать соседние клетки посредством высвобождения провоспалительных посредников. Кроме того, бримонидин и ботулинический токсин, которые используются для терапии розацеа, уменьшают приток тучных клеток и ингибируют их дегрануляцию, что, среди прочего, может быть причиной облегчения состояния пациентов. Также в поддержку роли тучных клеток говорят и доклинические исследования доктора Ричарда Галло и его коллег из Калифорнийского университета в Сан-Диего. В их работе использование стабилизатора тучных клеток эффективно уменьшало развитие розацеа-подобного воспаления [9].

Как говорилось выше, тучные клетки выбрасывают не только гистамин, но и большое количество других активных веществ, среди которых интерлейкин-1, 4, 13, трансформирующий фактор роста (TGF) бета, фактор некроза опухолей (TNF) альфа, фактор роста эндотелия сосудов, протеазы и др. Кроме воспалительных реакций, они также вовлечены в процессы клеточной пролиферации, ангиогенеза и регуляции гомеостаза внеклеточного матрикса.

Шурубей В.А. обнаружила что, у больных розацеа отмечается достоверное повышение уровня TGF-β1 в сыворотке крови по сравнению с группой здоровых добровольцев ($p < 0,05$) – 12460,35+/-581,20 пг/мл и 9461,25 +/- 800,69 пг/мл соответственно и уровень TGF-β1 в сыворотке крови коррелируется со стадией заболевания [28].

Имеются исследовании подтверждающие о важной роль TGF в патобиологии ринофимы. Сообщалось, что фиброгенный цитокин-трансформирующий фактор роста (TGF) -бета2 подвергается усиленной регуляции в ткани ринофимы. Из трех распространенных изоформ TGF-бета, TGF-beta1 и TGF-beta2 считаются фиброгенными, тогда как TGF-beta3 обладает свойствами против рубцов. Чтобы предоставить дополнительные доказательства роли фиброза в патобиологии ринофимы, образцы от 8 пациентов с ринофимой были сравнены с девятью образцами нормальной кожи носа. Иммуногистохимия использовалась для сравнения уровней интенсивности белков TGFbeta1 и TGFbeta3, а количественная обратная транскрипционно-полимеразная цепная реакция использовалась для определения уровней экспрессии рибонуклеиновой кислоты (мРНК) TGFbeta1 и TGFbeta3. TGF-beta1 был значительно повышен в ткани ринофимы ($p < 0,001$), тогда как TGF-beta3 не отличался в образцах ринофимы по сравнению с нормальной кожей носа ($p = 0,06$) [17].

Следовательно, трансформирующие факторы роста участвуют в патогенезе розацеа и изучение данного цитокина с учетом тяжести клинического течения и в корреляции с другими патогенетическими факторами, участвующие в развитии данного дерматоза, позволит не только раскрыть новые стороны патофизиологии розацеа, но и разработать эффективные методы терапии данного дерматоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akilov O.E., Mumcuoglu K.Y. Association between human demodicosis and HLA class I. Clin. Exp. Dermatol. 2003, 28, 70–73
2. Aldrich N., Gerstenblith M., Fu P. et al. Genetic vs. environmental factors that correlate with rosacea: A cohort-based survey of twins. JAMA Dermatol. 2015, 151, 1213–1219.
3. Argenziano, G.; Donnarumma, G.; Arnese, P.; Assunta Baldassarre, M.; Baroni, A. Incidence of anti-Helicobacter pylori and anti-CagA antibodies in rosacea patients. Int. J. Dermatol. 2003, 42, 601–604.
4. Bonnar, E.; Eustace, P.; Powell, F.C. The Demodex mite population in rosacea. J. Am. Acad. Dermatol. 1993, 28, 443–448.)
5. Buhl, T., Sulk, M., Nowak, P. et al. Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of Th1/Th17 pathways. J. Investig. Dermatol. 2015, 135, 2198–2208.
6. G.C. Blobe Role of transforming growth factor beta in human disease
7. G.C. Blobe, W.P. Schiemann, H.F. Lodish // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P.1350–1358. Engel, M.E. Signal transduction by transforming growth factorbeta: a cooperative paradigm with extensive negative regulation /
8. Gerber PA, Buhren BA, Steinhoff M, et al. Rosacea: the cytokine and chemokine network. J Investig Dermatol Symp Proc. 2011;15:40-47
9. https://www.dissercat.com/content/optimizatsiya-obsledovaniya-i-lecheniya-olnykh-rozatsea-s-uchetom-patofiziologicheskikh-i)
10. Jones, D. Reactive oxygen species and rosacea. Cutis 2004, 74, 17–20.
11. Salamon M, Sysa-Jedrzejowska A, Lukamowicz J et al. Concentration of selected cytokines in serum of patients with acne rosacea. Przegl Lek. 2008. 65:371–374;
12. Samantha Sagaser; Richard Butterfield; Heidi Kosiorek et al. TGF-β1 and microbiome analysis following Intense Pulsed Light with Meibomian Gland Expression for dry eye symptoms from meibomian gland disease and ocular rosacea. Investigative ophthalmology and visual science June 2020; Volume 61, Issue 7. 104. doi:).
13. Seeliger, S., Buddenkotte J., Schmidt-Choudhury A., et al. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide: An important vascular regulator in human skin in vivo. Am. J. Pathol. 2010, 177, 2563–2575
14. Steinhoff M, Schauber J and Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. J Am Acad Dermatol 2013; 69(6 Suppl. 1): S15–S26
15. Turgut Erdemir, A.; Gurel, M.S.; Koku Aksu, A.E.; Falay, T.; Inan Yuksel, E.; Sarikaya, E. Demodex mites in acne rosacea: Reflectance confocal microscopic study. Australas. J. Dermatol. 2016.;
16. Woo Y. R., Lim J. H., Cho D.H. et al. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 1562; doi:10.3390/ijms17091562
17. Wyatt G Payne, Xue Wang, Mbaga Walusimbi et al. Ann Plast Surg. 2002 Июнь;48(6):641-5. Further Evidence for the Role of Fibrosis in the Pathobiology of Rhinophyma
18. Wyatt G Payne, Xue Wang, Mbaga Walusimbi et al. Ann Plast Surg. 2002;48(6):641-5. Further Evidence for the Role of Fibrosis in the Pathobiology of Rhinophyma)
19. Арифов С.С. Клиническая дерматология и венерология Атлас 2008
20. Арифов С.С., Бабаджанов О.А. Розацеа. Тошкент 2019, 175 с.
21. Арифов С.С.Бабаджанов О.А Study of efficiency of rosacea therapy depending on TNF-α gene RS1800629 polymorphism
22. В.И. Прохоренков, Д.В. Михель, Т.Н. Гузей Розацеа: современные аспекты этиологии и патогенеза
23. M.E. Engel, P.K. Datta, H.L. Moses // J. Cell. Biochem. Suppl. – 1998. – Vol. – P. 111–122.
24. Москалёв А.В., Рудой А.С., Апчел А.В. и соат. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора β и иммунопатология. Вестник российской военно - медицинской академии. 2016. 2 (54) 206-216.).
25. Мякошина Е.Б., Куликова И.Г., Балацкая Н.В., Катаргина Л.А., Саакян С.В. Трансформирующий фактор роста TGF-β
26. Офтальмохирургия 2020. № 3, с. 58-64.
27. Потекаев Н.Н. Розацеа (этиология, клиника, терапия). М–СПб 2000
28. Шурубей В. А. Оптимизация обследования и лечения больных розацеа с учетом патофизиологических и иммунологических механизмов развития заболевания. Автореф.дис. … канд.мед. наук. – Москва, 2015. – 21 с.).

УДК: 616.517-07-085.26

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

У.Ю.САБИРОВ, М.Ф.ХУШВАКТОВА, А.Б.РАХМАТОВ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

ХУЛОСА

ПСОРИАЗ БИЛАН ОГРИГАН БЕМОРЛАРНИ ДАВОЛАШДА ИННОВАЦИОН ТЕХНОЛОГИЯЛАР» МАКОЛАСИГА

У.Ю. Сабиров ва хамма муаллифлар

Маколада псориаз билан огриган беморларни замонавий даволаш масалалари, дерматоз ривожланишининг патогенетик механизмларини талкин этишни хисобга олган холда, айникса тизими билан жихатлар ва ген-инженер биологик препаратларни куллаш имкониятлари куриб чикилган.

Калит сузлар: псориаз, диагностика, даволаш, биологик терапия.

SUMMARY

INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PSORIASIS

U.Yu.Sabirov et al. entitled

The article discusses issues of modern therapy for patients with psoriasis, taking into account the interpretation of pathogenetic mechanisms of dermatosis development. Primarily those associated with the cytokine system, as well as the possibilities of using genetically engineered biological drugs.

Key words: psoriasis, diagnostics, treatment, biological therapy.

РЕЗЮМЕ

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

У.Ю.Сабирова и соавт.

Рассматриваются вопросы современной терапии больных псориазом с учетом трактовки патогенетических механизмов развития дерматоза, в первую очередь, связанных с цитокиновой системой и возможностями применения генно-инженерных биологических препаратов.

Ключевые слова: псориаз, диагностика, лечение, биологическая терапия.

Актуальность. Псориаз рассматривается как хроническое, иммуноопосредованное, воспалительное заболевание кожи, мультифакториальной природы, популяционной частотой составляющей 1–5 % [1, 2, 3, 9, 17, 20, 23]. В настоящее время признана важная роль иммунных механизмов в патогенезе псориаза [2, 11, 17, 23]. В последнее время в этиологии и патогенезе псориаза доказано участие иммунной системы, при этом ключевая роль принадлежит активированным Т-лимфоцитам и провоспалительным цитокинам. По данным различных авторов патологический процесс в коже больных псориазом начинается с активации кератиноцитов неизвестным стимулирующими фактором (бактериальная или вирусная инфекция, механическое повреждение, стресс, алкоголь и т.д.) [23, 50].

Псориаз является распространенным заболеванием, имеющего системный характер, причем находящийся под контролем специальных цитокинов [4,6,18,21]. Считается, что выраженная пролиферация Т-лимфоцитов предшествует повышенной пролиферации кератиноцитов, однако последующая миграция Т-клеток из дермы в эпидермис связана, как правило, с гиперпролиферацией кератиноцитов [33]. Ведущая роль иммуноопосредованного воспаления генетически детерминирована и предопределяет тяжесть течения псориатического процесса, не только на кожных покровах, но и суставного аппарата, а также с возможной коморбидной патологией [23, 33].

У больных псориазом образуется мономорфная сыпь с первичным элементом – плоской воспалительной эпидермально-дермальной папулой, причем излюбленной локализацией являются: волосистая часть головы, разгибательные поверхности верхних и нижних конечностей. При прогрессирующей стадии псориаза папулы за счет периферического роста увеличиваются в размерах и сливаются в бляшки различных очертаний. На поверхности папул и бляшек образуется крупно-пластинчатое шелушение серебристо-белого цвета. У некоторых больных псориатические элементы могут располагаться

в нетипичных участках кожи и клинически протекают по-другому. Примером таких проявлений могут являться инверсные, экссудативные и пустулезные формы дерматоза [23]. Эти проявления могут быть обусловлены наличием преморбидных состояний (сахарный диабет, ожирение и другие проявления метаболического синдрома) и нерационально проводимой терапии. Следует указать, что указанные формы псориаза трудно поддаются традиционной терапии, причем отмечаются частые рецидивы заболевания [17, 23].

Практика показывает, что наибольшие трудности возникают у дерматологов именно при лечении так называемых «трудных» локализаций псориаза, а именно проявления псориаза на волосистой части головы, поражение кожи ладоней и подошв, псориатическая ониходстрофия и инверсный псориаза (псориаз складок). Указанные локализации псориатического процесса необходимо относить к классическим тяжелым формам дерматоза (индекс PASI > 20 баллов, индекс BSA > 10 баллов), в тоже время определенные локализации дерматоза, располагающиеся на видимых участках кожи и оказывающие отрицательное воздействие на качество жизни самих пациентов, несмотря на ограниченность процесса, необходимо относить к тяжелым формам заболевания [15,17].

Поврежденные кератиноциты выделяют интерлейкины TNF-α, IL-1β, IL-6, которые активируют антигенпрезентирующие клетки Лангерганса [43]. Последние мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где активируют Т-лимфоциты с последующей презентацией им антигена, связанного с молекулой главного комплекса гистосовместимости (HLA), при взаимодействии специфических пар лигандов на их поверхности [30].

Под влиянием IL-12 и IL-23 активированные Т-лимфоциты в лимфатических узлах дифференцируются в Th1 и Th17 типа [18, 19, 40, 41]. Активированные Th1-лимфоциты мигрируют в коже, где TNF-α, производимый кератиноцитами и активированными дендритными клетками, облегчает диапедез Т-лимфоцитов в дерму и эпидермис [51]. Цитокин TNF-α индуцирует инфильтрацию кожи имунными клетками путем индукции хемокинов и увеличения молекул адгезии на эндотелиальных клетках сосудов кожи. Th1-клетки, помимо TNF-α, вырабатывают INF-Y, а Th17-клетки –IL-17 и IL-22 [31,37,42]. Синтезированные цитокины воздействуют на поверхностные рецепторы кератиноцитов, клеток Лангерганса, фибробластов, макрофагов, эндотелиальных клеток сосудов и индуцируют, в свою очередь, продукцию следующих цитокинов: IL-1β, IL-2, IL-6, IL-15, IL-18, а также приводят к гиперпролиферации кератиноцитов, рециркуляции в кожу Т-лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов [29]. В ответ на эту цитокиновую активацию кератиноциты и другие клетки начинают продуцировать иммунные медиаторы, которые стимулируют и усиливают воспалительные реакции в коже [50, 59].

Ключевая роль в развитии псориаза отводится цитокинам, которые представляют собой низкомолекулярные гликопротеины, биологические эффекты которых опосредуются через специфические клеточные рецепторные комплексы. К свойствам, объединяющим цитокины в самостоятельную систему регуляции, относятся взаимозаменяемость биологического действия, плейотропизм, отсутствие антигенной специфичности действия, саморегуляция и формирование цитокиновой сети [7, 8, 13, 25, 28]. Цитокины представляют собой биологически активные белки, которые регулируют рост, функции и дифференциацию клеток, участвуют в процессах воспаления, апоптоза и адгезии. Цитокины осуществляют короткодистантные межклеточные и межсистемные взаимодействия и по данным различных авторов известно от 150 до 300 полипептидных веществ, относящихся к цитокинам [7, 13].

Многочисленными исследованиями доказано наличие в псориатических очагах различных хемокинов и факторов роста, а также избыточная экспрессия провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IFN-Y, TNF-α, причем не только в коже, но и в сыворотке крови []. Указана значительная роль в патогенетических механизмах псориаза и ряда новых молекулярных факторов цитокиновой природы, к которым относятся IL-15, IL-17, IL-18, IL-20, IL-23, IL-31 и другие [12, 18, 22, 28, 34, 45].

Отмечено, что в развитии псориаза важную роль играет подтип Т-хелперов – Th17, секретирующий IL-17 и IL-22, продукция которых связана с развитием аутоиммунных заболеваний, в том числе псориаза [53]. IL-17 продуцируется CD4+ клетками, получившими название Th17 клетками, является важным компонентом в формировании и поддержании воспаления, так как он индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов. Информационная РНК IL-17 была обнаружена в коже больных псориазом и, кроме того, было выявлено увеличение его концентрации в крови больных псориазом, зависящая от тяжести псориатического процесса [39]. Кроме того, одними из патогенетически значимых цитокинов в развитии псориаза считаются провоспалительные цитокины IL-12 и IL-23. Секретируемые в регионарных лимфатических узлах CD11c+ дендритными клетками IL-12 и IL-23 состоят из двух связанных дисульфидными связями гликозилированных белковых субъединиц. Их общая P40 субъединица гетеродимеризуется в p35 субъединицу, создавая IL-12 и в p19 субъединицу, создавая IL-23. Эти цитокины реализуют свой иммунный эффект в регионарных лимфатических узлах через взаимодействие с рецепторным комплексом, экспрессируемым на поверхности CD4+ Т-клеток или натуральных киллеров (NK-клетки). Следу-

ет указать, что IL-12 и IL-23 через их общую p40 субъединицу присоединяются к β1цепи рецептора IL-12, осуществляя первичное цитокин-рецепторное взаимодействие. Специфичность сигнала осуществляется путем связывания с уникальной субъединицей рецептора каждого цитокина: IL-12p35 связывается с IL-12Rb2, а IL-23p19 – с IL-23R и происходит инициирование внутриклеточного сигнального каскада, с последующей активацией несущих рецепторы клеток [34, 36, 48, 50].

Информационные РНК IL-12 и IL-23 определяются в пораженной псориазом коже [51]. Следует отметить, что IL-23 производится дендритными клетками и макрофагами. Он активирует Th17-клетки, стимулируя их пролиферацию и служит одним из ключевых регуляторов цитокиновой системы у больных псориазом [34]. Цитокин IL-23 также способен стимулировать экспрессию цитокина TNF-α. В псориатических очагах выявляется значительная экспрессия IL-23 и его рецептора [50]. Известно, что IL-23 стимулирует синтез TNF-α и IL-22, поэтому его высокий уровень экспрессии рассматривается как пусковой механизм развития псориатического процесса [40,41]. Считается, что IL-23 способен привлекать в кожу увеличенной популяции активированных CD4+клеток, которые вырабатывают IL-17, IL-17F, IL-6 и TNF-α [48].

Следовательно, IL-23/Th17 имеет решающее значение в патогенезе псориаза и его ингибирование является терапевтической мишенью в лечении данного дерматоза [39]. Этот факт подтверждается взаимосвязью гена IL-23R с риском развития псориаза [39] и эффективностью моноклональных антител против IL-12/23 [51]. IL-23 потенцирует пролиферацию Th17 клеток и, как результат, повышение продукции IL-22 и IL-6, что приводит к резкой пролиферации кератиноцитов. Имеются публикации, подтверждающие факт повышения количества как Th17 клеток, так и экспрессии информационных РНК цитокинов (IL-17A, IL-17F, TNF-α, IL-21, IL-22) [51]. IL-17 при участии IL-22 способствует нейтрофильной инфильтрации кожи с образованием патогмоничного патогистологического признака –псевдоабсцессы Мунро [48]. Образование IL-22 непосредственно индуцированное IL-23 и IL-22 может вызывать акантоз и воспаление дермы, индуцированное IL-23 [59], между которыми имеется определенная ассоциация. Таким образом, продукция IL-22 активируется в псориатических очагах, а его концентрация в периферической крови повышается по сравнению с данными контрольной группы, а это является свидетельством, что цитокин IL-22 играет важную роль в патогенезе псориаза.

Нужно отметить, что к медиаторам Th17 относятся IL-1, IL-6 и трансформирующий фактор роста-β, которые стимулируют дифференцировку наивных CD4+ Т-клеток в активированные клетки памяти Th17. Кроме того, IL-23, еще один посредник, усиливающий пролиферацию Th17-клеток [36, 38].

У больных псориазом отмечена высокая концентрация провоспалительного цитокина TNF-α в очагах поражения. Основными источниками TNF-α у больных псориазом являются макрофаги дермы, Т-клетки и кератиноциты [26, 31, 37, 42].

Фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) – это цитокин с плейотропическим биологическим действием. Секретируемая форма человеческого TNF-α представляет собой негликозилированный белок, с молекулярной массой 17 kD, циркулирующий в виде гомотримера с молекулярной массой 51 kD, который в основном продуцируется фибробластами, моноцитами, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами [52]. Продукция TNF-α запускается под влиянием различных стимуляторов, включая эндотоксины, суперантигены, оксидативный стресс и радиация. Контроль секреции TNF-α также находится под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Продукция TNF-α регулируется на транскрипционном, трансляционном и посттрансляционном уровнях, что предполагает необходимость защиты нерегулируемого высвобождения TNF-α [31]. TNF-α играет основную роль в иммунном ответе и реакциях воспаления. Он способен привлекать циркулирующие воспалительные клетки в очаги воспаления, усиливать продукцию провоспалительных цитокинов, индуцировать отек, индуцировать вазодилятацию через брадикининовую систему и выступать связующим звеном при формировании гранулемы [11, 17, 26, 28]. Следует указать, что каждый рецептор содержит специфическую внутриклеточную область (домен), что предполагает наличие различных ролей (для передачи сигнала): трансмембранный домен и внеклеточный домен. Растворимые формы обоих рецепторов изолированы, но способны связывать TNF-α [13].

Результаты предыдущих исследований действия TNF-α у больных псориазом показали неоднозначные результаты, некоторые данные отмечали повышенные значение, другие, наоборот, пониженные. Было высказано мнение, что этот цитокин в основном вырабатывается в очаге поражения и, следовательно, его концентрация в крови может быть ниже, чем в зоне воспаления [44]. Были опубликованы результаты исследования, которые подтвердили наличие синергического эффекта некоторых цитокинов, в частности, это касалось TNF-α и IL-17.

В дальнейшем было установлено, что выраженным провоспалительным эффектом обладает IL-20, который способен запускать пролиферацию кератиноцитов и посредством своего рецептора вызывает воспалительную реакцию в коже [35]. По мнению Koo J. et al.[47], IL-22 и IL-20 воздействуют непосредственно на кератиноциты, ингибируя терминальную стадию их диффе-

ренцировки. Высокий уровень данных цитокинов определяется как в пораженной коже, так и в крови больных псориазом. Данные цитокины рассматриваются, как вероятные молекулярные мишени и могут быть использованы при разработке инновационных методов патогенетической терапии псориаза [47].

Таким образом, современное представление о патогенезе псориаза позволяет предположить, что на фоне генетических предпосылок и воздействия провоцирующих факторов в коже запускается процесс презентации различных антигенов (возможно аутоантигенов) дендритными клетками, что стимулирует выброс Т-лимфоцитами IL-12 и IL-23 и соответственно типов Т-хелперов – Th1 и Th17, с последующим формированием процесса по пути Th1- или Th17-иммунного ответа. Первый протекает с преимущественной секрецией IL-2, TNF-alpha, второй – IL-17, IL-22, IL-23. В настоящее время IL-17 рассматривается как ключевой эффекторный цитокин в развитии и хронизации псориатического процесса [14, 29, 32, 44, 46]. В отличие от TNF-alpha, который, являясь мощным провоспалительным агентом, тем не менее действует неспецифично и участвует в реализации глобального и местного иммунного ответа по Th1-опосредованному пути, или IL-12 и IL-23, которые являются регуляторными молекулами и действуют опосредованно через Т-клетки-хелперы, IL-17 сам непосредственно оказывает стимулирующее влияние на кератиноциты, что приводит к их гиперпролиферации и нарушению дифференцировки, развитию гиперплазии эпидермиса, агранулеза и гиперкератоза. Кроме того, IL-17 также вызывает экспрессию ряда хемокинов, вовлекающих в очаг воспаления Т-лимфоциты, моноциты и дендритные клетки [54, 55].

Современные представления об иммунопатогенезе псориаза, системном статусе и системных проявлениях, коморбидных состояниях выводят на первый план вопрос о рациональном выборе терапии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом. С одной стороны, причиной непрерывного обсуждения служит рост числа исследуемых и регистрируемых таргетных препаратов для терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым формами псориаза и, соответственно, объемный массив появляющихся научных данных о возможных методах и результатах терапии псориаза, с другой – поиск алгоритма правильного выбора и очередности терапии в каждой конкретной ситуации [4,5,6,26,58].

В клинических рекомендациях и в руководствах европейских стран по лечению псориаза представлены общие подходы к терапии псориаза с учетом клинических форм и проявлений заболевания, степени тяжести процесса и коморбидной патологии. Перечень клинических ситуаций, в которых пациенту с вульгарным псориазом требуется биологическая терапия, становится идентичным в рекомендациях и национальных руководствах разных стран. Помимо ставшей уже традиционной неэффективности предшествующей терапии системными иммуносупрессорами или фототерапии, в данный перечень входят псориатический артрит, выраженная ониходистрофия и проблемные («трудные») локализации псориаза. Повышенная сложность курации пациентов с указанными проявлениями псориаза не вызывает сомнения, она же служит причиной особого интереса к эффективности новых препаратов для лечения псориаза в отношении проявлений псориатического артрита, ониходистрофии и псориаза проблемных локализаций [17, 23].

Согласно литературным данным псориатическая ониходистрофия может встречаться примерно у 10–85 % пациентов с вульгарным псориазом. Несмотря на небольшую долю площади поверхности тела псориаз ногтей может быть причиной выраженного снижения качества жизни самих пациентов [33]. Псориаз ногтей трудно поддается терапии и часто рецидивирует, однако в реальной клинической практике изолированное поражение ногтевых пластинок является показанием для назначения биологической терапии, так как данный симптом учитывается у больных с наличием поражения гладкой кожи и суставного аппарата [57]. В доступной литературе имеются сведения об использовании бромалумаба по 210 мг каждые 2 недели в течение 52 недель лечения при псориатической ониходистрофии [45].

В исследованиях TRANSFIGURE пациенты со средне-тяжелым и тяжелым псориазом и псориазом ногтей были рандомизированы в II группы, которые получали дозу секукинумаба 150 мг и 300 мг [55]. На 16-й неделе обе дозы секукинумаба продемонстрировали более выраженное улучшение по шкале NAPSI (45,3 % пациентов при приеме секукинумаба в дозе 300 мг и 37,9 % – при дозе 150 мг) по сравнению с плацебо (10,8 %) при $p < 0,001$. Эффективность лечения секукинумабом сохранялась до 132-й недели для обеих групп (73,3 % при дозировке 300 мг и 63,6 % – при дозе 150 мг) по сравнению с плацебо.

В следующих исследованиях PLANETA был использован биологический препарат – нетакимаб, который привел к изменению индекса NAPSI к 12-й неделе на 51,4 % [18,19]. Среднее изменение балла NAPSI за 2 года составляло 20 баллов, что с учетом исходных значений свидетельствовало о значимом сокращении зоны поражения ногтевых пластин, вплоть до полного исчезновения патологических изменений [5,6]. Аналогичные результаты по лечению псориатической ониходистрофии препаратом нетакимаб были получены в исследованиях Л.С.Кругловой и соавт.[16,17], когда динамика индекса NAPSI на 12-й неделе составляла 65 %.

Следующим «трудным» участком локализации псориатического процесса является волосистая часть головы, которая поражается примерно у 80 % больных с вульгарным псориазом [40, 41]. Псориаз волосистой части головы трудно поддается лечению, что обусловлено трудностями применения наружных средств в данной локализации и, несомненно, приводящий к психосоматическим нарушениям и социальным ограничениям [47]. Было отмечено, что данная локализация псориатического процесса является показанием для проведения первой линии биологической терапии дерматоза.

Лечение больных псориазом направлено на уменьшение клинических проявлений заболевания, увеличения периода ремиссии и улучшения качества жизни пациентов. Выбор метода зависит от данных анамнеза, клинической формы заболевания, тяжести течения процесса, возраста пациента и наличия сопутствующей патологии. В последние десятилетия в лечении больных псориазом и псориатическим артритом произошли существенные изменения, связанные с внедрением в практику врача дерматовенеролога препаратов генной инженерии. Новые виды лечения эволюционировали от интеграции познания взаимодействий между клетками кожи и иммунной системы, продуцируемых ими цитокинов, инициирующих патологические процессы и в конечном счете приводящие к развитию клинических проявлений псориаза. В настоящее время антицитокиновые препараты являются патогенетически обоснованными для лечения больных псориазом и представляют собой высокоспецифичные моноклональные антитела, применяемые с терапевтической целью и обладающие высокой избирательной активностью на различные звенья патогенеза псориаза и развития иммунного воспаления [12]. Для лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза и псориатическим артритом наиболее широко применяют такие биологические препараты, как инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб.

Адалимумаб является рекомбинантным моноклональным антителом, который селективно связывается с TNF-α и нейтрализует его биологические аффекты. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ADEPT (Adalimumab Effectiveness in Psoriatic ArthriTis) изучалась эффективность применения адалимумаба у больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориатического артрита. Пациенты были разделены на две группы, при этом первые 24 недели проводилось двойное слепое исследование, а в последующие 24 недели – открытое контролируемое исследование. Основную группу составили 151 пациентов, получавших адалимумаб в дозе 40 мг п/к каждые 2 недели, а контрольную группу составляли 162 пациента. На 24-й неделе терапии значительное улучшение было отмечено 39 (23 %) больных в группе адалимумаба и у 6 (1 %) группы сравнения, что свидетельствует о выраженном противовоспалительном эффекте препарата и, в первую очередь, на пораженные суставы. Также отмечалось достоверное улучшение со стороны кожного процесса, так же на 12-й неделе терапии индекс PASI 75 и PASI 90 были зарегистрированы у 49 (30 %) больных при лечении адалимумабом и у 4 (0,6 %) в группе плацебо. К 24-й неделе терапии индекс PASI 50 наблюдался у 75 % больных основной группы и 12 % – в группе сравнения, индекс PASI 90 – у 42 % больных группы адалимумаба, а в группе сравнения отсутствовали пациенты с таким результатом лечения. К концу 48-й недели терапии PASI 90 и PASI 100 был достигнут у 46 % и 33 %, соответственно, что свидетельствует о выраженном эффекте препарата со стороны кожного покрова и суставного аппарата [31]. Нужно отметить, что потеря эффекта была отмечена в 28 % случаев после прекращения введения адалимумаба на 52 неделе исследования и в 5 % случаев, продолжавших терапию адалимумабом [31]. В другом многоцентровом проспективном исследовании оценивали лечебный эффект адалимумаба у 921 больных с активным прогрессирующим псориатическим артритом. Терапия больным проводилась в течение 2 лет, когда 63 % больных в течение периода наблюдения получали адалимумаб в сочетании с традиционными базисными противовоспалительными препаратами, в большинстве случаев это был метотрексат. Через 12 месяцев терапии индекс DAS 28 снизился с 4–6 до 2-6, количество воспаленных суставов уменьшилось с 11 до 2–7, а болезненных – с 15 до 6–7 [37].

Инфликсимаб представляет собой моноклональные химерные антитела, которые со специфичностью связываются с человеческим фактором некроза опухоли-альфа [42]. Исследованию эффективности и безопасности препарата инфликсимаб посвящено наибольшее количество публикаций. В многоцентровом двойном слепом исследовании EXPRESS длительностью 50 недель оценивали эффективность и безопасность инфликсимаба в дозе 5 мг/кг массы тела. Пациенты были разделены на две группы: I – больные, получавшие инфликсимаб; II – группа плацебо. Через 10 недель терапии PASI 90 достигли у 57 % больных в группе инфликсимаб и только 1 % в группе плацебо, а ответ на лечение сохранялся даже спустя 24 недели [43].

В исследовании SPIRIT изучалась эффективность индукционной терапии (0, 2, 6 неделя). Пациенты были разделены на III группы: I и II группы пациентов получали инфликсимаб в дозе 3 мг/кг массы тела и 5 мг/кг массы тела, а III группа получали плацебо. В результате исследования отмечалась выраженная положительная динамика кожного процесса в группе пациентов,

получавших инфликсимаб по сравнению с группой плацебо. В ходе ранее проведенных многоцентровых, двойных слепых контролируемых исследований изучений инфликсимаба IMPACT при псориатическом артрите была показана высокая эффективность инфликсимаба при псориатическом артрите [28].

В литературе имеются сообщения о клинической эффективности препарата Ремикейд у больных псориатической эритродермией [42.]. В ходе трех начальных введений указанного препарата в дозе 5 мг/кг массы тела уже через неделю от начала терапии у всех 4 больных наблюдалось 50 % улучшение, а через три недели отмечался полный регресс высыпаний.

Среди российских исследователей также имеются подтверждения высокой терапевтической эффективности примененного ими инфликсимаба в дозе 5 мг/кг массы тела среди больных среднетяжелым и тяжелым формами псориаза [18, 19].

В Узбекистане были проведены исследования по изучению эффективности и безопасности секукинумаба при лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, включая и пациентов с псориатическим артритом. Было отмечено, что доза препарата 300 мг п/к один раз в неделю в течение одного месяца (базисная терапия) и доза 300 мг п/к один раз в месяц (поддерживающая терапия) позволят достигать PASI 90 примерно у 98,5 % больных псориазом. Было особо обращено внимание на факт наличия псориатической ониходистрофии, являющейся своеобразным предиктором развития псориатического артрита. Необходимо отметить, что данные исследования продолжаются и в скором времени можно будет оценить отдаленные результаты применения секукинумаба у больных псориазом.

Следующий биологический препарат – устекинумаб, полностью человеческое анти-12/23 антитело, который продемонстрировал свою эффективность и безопасность в 3-й фазе клинических исследований с участием 2899 больных псориазом. Два других плацебо-контролируемых исследований PHOENIX I и PHOENIX II устекинумаба также показали высокую эффективность в терапии больных псориазом и псориатическими поражениями ногтевых пластин [48]. В исследованиях 3-й фазы устекинумаба PHOENIX I и PHOENIX II проводилась оценка эффективности 2-х режимов дозирования препарата у больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести: 45 мг/кг или 90 мг/кг массы тела подкожно еженедельно в течение первых 4 недель и далее один раз в 12 недель. Введение препарата приводило к достоверному и быстрому появлению терапевтического ответа. У большинства пациентов (66,4 % и 75,7 %) на 12 неделе лечения улучшение индекса площади тяжести псориатических поражений по отношению к исходным значениям составляло более 75 % (PASI 75). При продолжении лечения частота случаев терапевтического ответа продолжала увеличиваться в обеих группах вплоть до 28 недели. Эффект зависел от концентрации препарата в крови, т.е. при фиксированной дозе эффект зависел от массы тела больного. В этой связи был сделан вывод о том, что эффективной дозой препарата должна быть 45 мг при массе тела менее 100 кг и 90 мг при массе тела более 100 кг. При анализе продолжительности ремиссии псориаза после 40 недель лечения было отмечено, что у больных, продолжавших получать препарат каждые 12 недель ремиссия сохранялась в 100 % случаев, а у больных, прекративших лечение была зафиксирована потеря эффективности в некоторых случаях. При сравнении эффективности и безопасности устекинумаба было показано, что возникновение побочных эффектов в виде развития инфекционных патологий была минимальной и не отличалась от общей популяционной частоты [36].

Следует отметить, что для объективизации полученных данных по эффективности применяемых биологических препаратов у больных псориазом в динамике проводимой терапии необходимо оценивать следующие индексы: PASI (Psoriasis Area and Severity Index); sPGA (static Physician Global Assessment); NAPSI (Nail Area Psoriatic and Severity Index), а также индекс ДИКЖ (Дерматологический Индекс Качества Жизни), причем оценки указанных тестов должны проводиться в сроки 12, 24 и 48 недель [10].

Вместе с тем, в ряде случаев при назначении антицитокиновых препаратов больным псориазом, не всегда удается достигать выраженной терапевтической эффективности [4,6,16]. Принимая во внимание разнообразие имеющихся биологических препаратов, а также фармакоэкономические затраты, связанные с применением данных лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению в Республике Узбекистан, поиск предикторов, позволяющих с учетом данных доказательной медицины оценивать эффективность назначаемого препарата у конкретного пациента позволит оптимизировать и персонализировать терапию больных псориазом.

Таким образом, в настоящее время патогенетически обоснованным методом лечения псориаза является биологическая терапия, когда используются высокоспецифичные моноклональные антитела, способные блокировать определенные провоспалительные цитокины. Наиболее широкое применение в практике врачей-дерматологов нашли средства, блокирующие цитокин TNF-α (адалимумаб, инфликсимаб), а также блокираторы IL-12/IL-23 (устекинумаб). Однако, несмотря на высокую эффективность вышеперечисленных препаратов, неоднократно подтвержденную многочисленными зарубежными и отечественными исследованиями [17, 24, 27, 49,

56], имеются больные псориазом, среди которых не удается получить ответ на проводимое лечение антицитокиновыми препаратами. Данное обстоятельство вызывает необходимость поиска новых подходов к назначению антицитокиновой терапии больных псориазом. Поэтому определение предикторов, позволяющих прогнозировать эффективность назначаемого антицитокинового препарата у конкретного больного псориазом до начала терапии, позволит оптимизировать и персонализировать терапию данного дерматоза. В настоящее время биологические препараты являются наиболее перспективными и безопасными средствами псориатической болезни (кожа, суставы, ногтевые пластинки), позволяющие получать терапевтический эффект (PASI 90 и PASI 100) и длительную ремиссию заболевания, что значительно повышает качество жизни пациентов и, самое главное, снижается риск развития осложненных форм дерматоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П., Базыка Н.П. Псориаз. Москва: Медицинская литература. 2007. 192с.
2. Айвазян А.А. Псориаз – иммунозависимое заболевание. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2014;2:36-38.
3. Арифов С.С. Псориаз. Ташкент. 2019. 176с.
4. Бакулев А.Л. Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные опросы устойчивости к биологической терапии. Вестн дерматол. 2016;5:32-38.
5. Бакулев А.Л., Самцов А.В., Кубанов А.А. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования. Вестн дерматол. 2019; 95(3):54-64.
6. Бакулев А.Л., Самцов А.В., Соколовский Е.В. Таргетная терапия псориаза. Вестн дерматол. 2022; 2:42-52.
7. Белова О.В., Арион В.Я., Сергиенко В.И. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2008; 1:41-55.
8. Белова О.В., Арион В.Я. Иммунобиологически активные вещества, выделенные из кожи. Вестник РАМН. 2010; 6:8-12.
9. Беляев Г.М. Псориаз, псориатическая артропатия. Москва: МедПрессИнформ. 2005. 175с.
10. Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Влияние терапии нетакимабом на качество жизни пациентов с бляшечным псориазом. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(35):8-12.
11. Зимина И.В., Лопухин И.М., Арион В.Я. Кожа как иммунный орган: клеточные элементы и цитокины. Иммунология. 1994;1:8-13.
12. Знаменская Л.Ф., Свищенко С.И. Первый опыт применения препарата Устекинумаб в терапии больных псориазом в России. Вестн дерматол. 2012; 2:48-52.
13. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург. Фолиант. 2008. 345с.
14. Круглова Л.С., Хотко А.А., Помазанова М.Ю. Инновационный препарат – новая эра терапии больных псориазом. Клин дерматол венерол. 2019;18(4):479-483.
15. Круглова Л.С., Львов А.Н., Пушкина А.В. Риски и предкторы развития псориатического артрита при псориазе и вопросы раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов. Клин дерматол венерол. 2020; 19(3):289-296.
16. Круглова Л.С., Коротаева Т.В. Программа медико-социального сопровождения пациентов с псориазом и/или псориатическим артритом, которым показана терапия генно-инженерными биологическими препаратами в условиях реальной клинической практики. Научно-практическая ревматология. 2020; 58(5):495-502.
17. Круглова Л.С., Бакулев А.Л., Коротаева Т.В., Лила А.М. Псориаз. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2022. 328 с.
18. Кубанов А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В. Поиск новых молекулярных мишеней для антицитокиновой терапии больных иммунозависимым заболеванием кожи – псориазом. Вестн дерматол. 2012; 4:24-34.
19. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В. Нетакимаб – новый ингибитор ИЛ-17; результаты 12-недельного клинического исследования у пациентов со средне-тяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Вестн дерматол. 2019; 95(2):15-28.
20. Кунгуров Н.В., Филимонкина Н.Н., Тузанкина И.Н. Псориатическая болезнь. Екатеринбург. 2002. 193 с.
21. Матушевская Е.В., Коновалова М.В., Владимирова Е.В., Свирщевская Е.В. Патогенез и терапия псориаза и псориатического артрита. Клин дерматол венерол. 2019; 18(5):634-643.
22. Пашкин А.Ю., Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р. Исследование уровня экспрессии интерлейкина-36 в коже больных бляшечным псориазом. Вестн дерматол. 2019; 95(4):31-39.
23. Рахматов А.Б. Псориатическая болезнь. Ташкент. 2019. 238 с.
24. Саввина Н.А., Слепцова Н.П., Стешенко И.Г. Опыт применения отечественного ингибитора

ИЛ-17А в терапии средне-тяжелого псориаза. Клин дерматол венерол. 2020; 19(5):739-748.
25. Сенникова С.В., Топтыгина А.П. Семейство интерлейкина-36 как новый регулятор воспалительного ответа в барьерных тканях. Мед иммунол. 2020; 22(1):49-60.
26. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунный патогенез псориаза. Вестн дерматол венерол. 2016; 4:20-26.
27. Хотко А.А., Круглова Л.С., Помазанова М.Ю., Хотко Р.А. Эффективность препарата нетакимаб в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми формами псориаза. Медицинский алфавит. 2020; 420(6):28-34.
28. Abanmi A, Harthi F, Al Agle R. Serum levels of proinflammatory cytokines in psoriasis patients from Saudi Arabia. Int J Dermatol. 2005; 44:82-83.
29. Albanesi C. Scarponi C, Cavani A. Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes and modulates interferon-gamma and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes. J Invest Dermatol. 200;115:81-87.
30. Albanesi C, de Pita J, Girolomoni G. Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. Clin Dermatol. 2007; 25:581-588.
31. Arican O., Aral M, Sasmas S. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6,IL-8,IL-12,IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. Mediators Inflamm. 2005; 153:273-279.
32. Bagel J, Duffin KC, Moore A. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. J Amer Acad Dermatol. 2017; 77(4):667-674.
33. Bardazzi F, Lambertini M, Chessa MA, Magnano M. Nail involvement as a negative prognostic factors in biological therapy for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2017; 31(5):843-846.
34. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques additional genetic links between IL-23 and psoriasis. J Invest Dermatol. 2008; 128:1064-1067.
35. Boniface K, Lecron J, Bernard F. Keratinocytes as targets for Interleukin-10-related cytokines: a putative role in the pathogenesis of psoriasis. Eur Cytokine Netw. 2005; 16:309-319.
36. Boniface K, Blom B, Liu Y. From interleukin-23 to T-helper 17 cells differention revisited. Immunol Res. 2008; 226:132-146.
37. Brezinski E, Follsbee M, Armstrong E. Endothelial dysfunction and the effect of TNF-inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. Curr Pharm Des. 2014; 20(4):513-528.
38. Brown G, Malakouyi M, Wang F, Koo J. Anti-IL-17 phase II data for psoriasis: a review. J Dermatol Treat. 2015; 26(1):32-36.
39. Caproni M, Antiga E, Melani L. Serum levels of IL-17 and IL-23 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized controlled trial. J Clin Immunol. 2009; 29:210-214.
40. Chan J, Blumenschein W, Murphy E. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF-alpha and IL-20R2 dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. J Exp Med. 2006; 203:2577-2587.
41. Chan CS, van Voorhess AS, Lebwohl MG. Treatment of severe scalp psoriasis: from the medical board of the national psoriasis foundation. J Amer Acad Dermatol. 2009; 60(6):962-971.
42. Ciccarelli F, De Martinis M, Sirufo MM, Ginaldi L. Psoriasis induced by antitumor necrosis factor alpha agents: a comprehensive review of the literature. Acta Dermatovenereol Croat. 2016; 24:1690174.
43. Girondi P, Geat D, Pizzolato M. State of the art and pharmacological pipeline of biologics for chronic plaque psoriasis. Curr Opin Pharmacol. 2019; 46:90-99.
44. Green L, Yamauchi P, Kircik L. Comparison of the safety and efficacy of tumor necrosis factor inhibitors and interleukin-17 inhibitors in patients with psoriasis. J Drugs Dermatol. 2019; 18(8):776-788.
45. Elewski B, Rich F, Lain E, Soung J. Efficacy ofdrodalumab in the treatment of scalp and nail psoriasis: results from three phase 3 TRIALS. J Dermatol Treat. 2020; 1:1-5.
46. Kim J, Krueger J. Highly effective new treatment for psoriasis target the IL-23/Type 17 cell autoimmune axis. Ann Rev Med. 2017; 68:255-269.
47. Koo J, Marangell LB, Nakamura M. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. J Eur Acad Dermatol. 2017; 31(12):1999-2009.
48. Langrish C, CXhen Y, Blumenschein W. IL-23 drives a pathogenic T-cell population that induces autoimmune inflammation. J Exp Med. 2005; 201:233-240.
49. Lopez-Sanchez C, Falla LM, Roe-Crespo E, Arostequi JI. Excellent response to secukinumab in an infant with severe generalized pustular psoriasis. J DErmatol. 2021; 48(6):907-910.
50. Loures M, Aives H, de Moraes A. Association of TNF-alpha, IL-12, IL-23 gene polymorphisms and psoriatic arthritis: metaanalysis. Exp Rev Clin Immunol. 2019; 15(3):303-313.
51. Luo J, Wu S, Lacy E. Structual basis for the dual recognition of IL-12 and IL-23 by ustekinumab. J Mol Biol. 2010; 402:797-812.
52. Matikainen S, Jokiranta S, Ellund K. Role cytokine and their blocking in immune-mediated

inflammatory disease. Duodecim. 2016; 132(4):349-354.
53. Nakajima K. Critical role of the interleukin-23/T-helper 17 cell axis in the pathogenesis of psoriasis. J Dermatol. 2012; 39:219-224.
54. Pietrzak A, Zalewska A, Chodorowska O. Cytokines and anticytokines in psoriasis. Clin Chim Acta. 2008; 394:7-21.
55. Reich K, Sullivan J, Arenberg P. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. Brit J Dermatol. 2019; 181(5):954-966.
56. Rompoti N, Katsibri P, Kokkalis G.Real-world data from the use of secukinumab in the treatment of moderate-severe psoriasis, including scalp and palmoplantar psoriasis: a 104-week clinical study. Dermatol Ther. 2019; 32(5):e13006.
57. Sanchez-Regana M, Sola-Ortigosa J, Alsina-Gibert M. Nail psoriasis: a retrospective study on the effectiveness of systemic treatments. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2011; 25(5):579-586.
58. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. J Amer Acad Dermatol. 2020; 82(1):117-122.
59. Zheng Y, Danilenko D, Valdez P. Interleukin-22, a Th17 cytokine, mediates IL-23 induced dermal inflammation and acanthosis. Nature. 2007; 445:648-651.

УДК:616.13/14-002.151:575:616-097-092-085

ИММУНУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА

М.А.МИРСАИДОВА, Г.У. НУРОВА

ХУЛОСА

БЕҲЧЕТ КАСАЛЛИГИНИНГ РИВОЖЛАНИШИДАГИ ИММУНОЛОГИК ВА ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАР

М.А.Мирсаидова, Г.У. Нурова

Мақолада Бехчет касаллигининг ривожланишида иммунологик ва генетик омилларнинг роли ёритилган. Замонавий адабиёт маълумотлари асосида HLA-B*51, ERAP1, цитокинлар тизими ва тугма ҳамда адаптив иммун жавобдаги бузилишларнинг касаллик патогенезидаги аҳамияти таҳлил қилинган. Олинган маълумотлар иммуногенетик механизмларни ҳисобга олган ҳолда патогенетик ва персоналлаштирилган даволаш усулларини такомиллаштириш зарурлигини кўрсатади.

Калит сўзлар: бехчет касаллиги; иммуногенетика; HLA-B*51; ERAP1; цитокинлар; таргет терапия.

SUMMARY

IMMUNOLOGICAL AND GENETIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF BEHÇET'S DISEASE

M.A. Mirsaidova, G.U. Nurova

The article presents an analysis of immunological and genetic factors involved in the development of Behçet's disease. Based on current literature data, the role of HLA-B*51, ERAP1, cytokine imbalance, and dysregulation of innate and adaptive immune responses in disease pathogenesis is discussed. The findings highlight the importance of immunogenetic mechanisms for the development of pathogenetically justified and personalized therapeutic approaches.

Keywords: Behçet's disease; immunogenetics; HLA-B*51; ERAP1; cytokines; targeted therapy.

РЕЗЮМЕ

ИММУНУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА

М.А.Мирсаидова, Г.У. Нурова

В статье рассмотрены иммунологические и генетические аспекты развития болезни Бехчета. На основании современных литературных данных проанализирована роль HLA-B*51, ERAP1, цитокинового дисбаланса и нарушений врождённого и адаптивного иммунного ответа в патогенезе заболевания. Полученные данные подчёркивают значение иммуногенетических механизмов для разработки патогенетически обоснованных и персонализированных методов терапии.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; иммуногенетика; HLA-B*51; ERAP1; цитокины; таргетная терапия.

Болезнь Бехчета представляет собой хроническое системное воспалительное заболевание с рецидивирующим течением и мультиорганным поражением, в патогенезе которого ключевую роль играют иммуногенетические механизмы. В последние годы накоплены убеди-

тельные данные, свидетельствующие о значении генетической предрасположенности и дисрегуляции врождённого и адаптивного иммунного ответа в развитии заболевания.

Наиболее значимой и воспроизводимой генетической ассоциацией болезни Бехчета является связь с аллелем HLA-B51, носительство которого повышает риск развития заболевания и ассоциируется с тяжёлыми клиническими формами. Генетически обусловленная гиперактивация врождённого иммунитета, в частности нейтрофилов, придаёт заболеванию аутовоспалительные черты. Полученные данные обосновывают применение таргетной терапии, направленной на ключевые звенья воспалительного каскада.

Иммуногенетические факторы играют ведущую роль в патогенезе болезни Бехчета и определяют клинический полиморфизм и ответ на лечение. Изучение иммуногенетических механизмов создаёт основу для разработки персонализированных и патогенетически обоснованных терапевтических подходов.

Болезнь Бехчета в настоящее время рассматривается как мультифакторное иммуновоспалительное заболевание, развитие которого обусловлено сложным взаимодействием генетической предрасположенности и факторов окружающей среды. Генетические исследования последних десятилетий показали, что у пациентов с болезнью Бехчета имеется наследственно обусловленная склонность к чрезмерной активации иммунной системы, приводящей к хроническому воспалению и повреждению тканей [6, 13, 22].

Полногеномные ассоциативные исследования позволили идентифицировать гены, связанные с регуляцией врождённого и адаптивного иммунного ответа, антигенпрезентацией и цитокиновой сигнализацией. Большинство выявленных генетических ассоциаций указывают на ведущую роль нарушений иммунной регуляции, что подтверждает концепцию болезни Бехчета как заболевания, находящегося на границе аутоиммунных и аутовоспалительных процессов [9, 14, 23]. Эти данные легли в основу современных представлений о патогенезе заболевания и сформировали предпосылки для разработки патогенетически обоснованных терапевтических подходов.

В последние годы обсуждается возможность отнесения ББ к аутовоспалительным заболеваниям. Аутовоспалительные заболевания представляют собой группу наследственных расстройств, характеризующихся эпизодами неспровоцированных, повторяющихся воспалительных приступов, в основном опосредованных нейтрофилами [26]. В отличие от классических аутоиммунных расстройств, при этих заболеваниях отсутствует аутоантителообразование или антигенспецифичные Т-клетки. Прототипом заболевания является семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), заболевание, связанное с мутациями в гене MEFV (MEditerranean FeVer), кодирующем белок пирин/марестрин. ББ с некоторыми его клиническими особенностями, такими как рецидивирующие нерубцовые поражения слизистой оболочки и недеформирующий артрит, повышенная продукция ИЛ-

1 и ИЛ-18, отсутствие специфических аутоантител также можно отнести к аутовоспалительным заболеваниям. При поиске ассоциаций между ССЛ и ББ, двумя распространенными на Ближнем Востоке заболеваниями, было выявлено, что мутация в гене MEFV чаще, чем в контроле выявлялась у больных ББ и ассоциировалась с более тяжелым течением заболевания и поражением сосудов. Роль MEFV была подтверждена в недавнем полногеномном исследовании при ББ [27].

С другой стороны, в отличие от ББ, почти все аутовоспалительные заболевания имеют моногенную наследственность и для аутовоспалительных заболеваний не характерен феномен патергии, типичный для ББ.

Роль системы HLA в патогенезе болезни Бехчета.

Наиболее значимой и воспроизводимой иммуногенетической ассоциацией болезни Бехчета является связь с аллелем HLA-B51. *Результаты многочисленных исследований и метаанализов свидетельствуют о том, что носительство данного аллеля повышает риск развития заболевания в несколько раз по сравнению с общей популяцией [2]. При этом распространённость HLA-B51* варьирует в зависимости от географического региона и коррелирует с эпидемиологическими особенностями болезни Бехчета [17,24].

Патогенетическая роль HLA-B51 *связывается с нарушением процессов презентации антигенов и последующей активацией цитотоксических Т-лимфоцитов. Это приводит к усилению клеточно-опосредованного иммунного ответа и поддержанию хронического воспаления. Клинические исследования показали, что носительство HLA-B51* ассоциируется с более ранним дебютом заболевания, а также с повышенной частотой тяжёлых клинических проявлений, включая поражение органа зрения, сосудистые осложнения и нейробехчет [7,21].

Следует отметить, что HLA-B51 *не является единственным определяющим фактором, а реализует своё патогенетическое значение во взаимодействии с другими генетическими и иммунными механизмами. В контексте диссертационного исследования особый интерес представляет анализ роли HLA-B51* не только как маркера генетической предрасположенности, но и как потенциального прогностического фактора [2, 7, 21].

Следует отметить, что наличие HLA-B*51 не является абсолютным критерием развития заболевания, однако его сочетание с другими им-

муногенетическими факторами существенно повышает вероятность формирования клинически выраженных форм болезни Бехчета. Это подчёркивает необходимость комплексного иммуногенетического анализа при оценке риска развития заболевания и прогнозировании его течения, что может быть использовано в клинической практике [28].

Семейные случаи ББ относят к факторам, подтверждающим существование предрасположенности к заболеванию . Отмечено, что частота семейной агрегации зависит от этнической принадлежности пациентов с ББ. В Японии и Китае этот показатель низкий – 2,2 и 2,6 % соответственно. В то же время в странах арабского Востока, Израиля и Турции семейная агрегация достигает 18 %, что значительно выше, чем в Европе [28,29]. HLA B51-антиген в семьях с повторными случаями ББ обнаружен всего в 19 % случаев, в связи, с чем опять поднимается вопрос о возможности ассоциации ББ с другими, «не HLA», генами [2,34].

Таким образом, по мере накопления данных о генетике ББ все чаще высказывается мнение, что не только локусы Аи В системы HLA, но и другие гены участвуют в предрасположенности к ББ, что и определяет необходимость поиска иных маркеров в разных этнических популяциях.

Полиморфизмы цитокиновых генов и цитокиновый дисбаланс ББ нельзя отнести к классическим аутоиммунным заболеваниям, однако заболевание имеет аутоиммунные черты. Несмотря на то, что общее количество В-лимфоцитов при ББ обычно в норме, они экспрессируют повышенные уровни маркеров активации, таких как CD13, CD33, CD80 и маркер памяти CD45RO [27]. У больных ББ не выявляются классические аутоантитела, ассоциирующиеся с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), такие как антиядерные и ревматоидный фактор, однако характерны аутоантитела против поверхностных антигенов клеток, такие как антиэндотелиальные или антитела к антигенам слизистой оболочки [38, 39]. В последнее время, с использованием протеомных подходов, в сыворотках пациентов с ББ были выявлены антитела против специфических антигенов, таких как α-энолаза, α-тропомиозин, кинектин, селенс-вязывающий белок, эстераза-D и карбокси-концевая субъединица Sip1 [40]. Большинство из этих аутоантител были выявлены у больных с увеитом, и их роль в патогенезе заболевания пока не ясна.

Как и при большинстве других аутоиммунных расстройств и васкулитов, у больных ББ преобладает гиперпродукция цитокинов Th1-типа. Концентрация как CD4+, так и CD8+ Т-лимфоцитов, продуцирующих провоспалительные цитокины Th1-типа ИЛ-2, 8, 12, 18, ФНО-α и ИФН-γ, а также уровень данных провоспалительных цитокинов в крови пациентов с ББ, как правило, увеличены и коррелируют с активностью заболевания [8, 38,40]. При поражении ЖКТ и кожных проявлениях ББ отмечено увеличение уровня ИЛ-12 и ИЛ-23 в поврежденных тканях [29, 40]. Th-17 лимфоциты, разновидность Т-лимфоцитов хелперов, в основном продуцируют ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-22 и ФНО-α [39]. ИЛ-1, ИЛ-6 и ТФР-β (трансформирующий фактор роста β) индуцируют дифференциацию наивных Т-лимфоцитов в Th-17-лимфоциты, вовлеченные в орган-специфический аутоиммунный ответ. При обострении ББ отмечено значимое повышение концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, а применение при ББ таких препаратов как циклоспорин А (ЦсА), пегилированный ИФН-α2β, ингибиторы ФНО-α, 1,25-дигидровитамин-Д3 приводит к снижению выраженности ответа Th-17 [2, 3].

Вопрос о том, какой из фенотипов иммунного ответа Th1 или Th2 наиболее значим при ББ, остается дискутабельным.

Важную роль в развитии болезни Бехчета играют генетические варианты, влияющие на продукцию и регуляцию цитокинов. Наиболее изученными являются полиморфизмы генов IL10, IL23R и TNF-α [19, 20].

Активация оси IL-23/IL-17 способствует дифференцировке Th17-клеток и повышенной продукции провоспалительных цитокинов, что играет ключевую роль в поддержании хронического воспаления при болезни Бехчета [8, 18]. Одновременно отмечается дисбаланс между Th17-клетками и регуляторными Т-лимфоцитами [1, 23].

Генетически обусловленная гиперпродукция TNF-α определяет выраженность системного воспаления и обосновывает эффективность анти-TNF-терапии [9, 10, 18].

Иммуногенетические основы патогенетически обоснованной терапии Современные представления об иммуногенетике болезни Бехчета стали основой для внедрения таргетной терапии, направленной на ключевые звенья воспалительного каскада. Генетически обусловленная активация TNF-α, IL-17 и IL-23 обосновывает применение биологических препаратов [4, 5]. Клинические исследования подтвердили высокую эффективность ингибиторов TNF-α у пациентов с тяжёлыми и резистентными формами заболевания [10, 18]. Перспективным направлением является персонализированный подход к лечению, основанный на иммуногенетическом профиле пациента [16].

С позиции персонализированной медицины болезнь Бехчета может рассматриваться как модельное заболевание, при котором выбор терапии должен основываться на индивидуальных иммуногенетических особенностях пациента.

Современные биологические препараты, направленные на блокирование ключевых цитокинов и сигнальных путей, позволяют воздей-

ствовать непосредственно на патогенетические механизмы заболевания. В этом контексте дальнейшее изучение иммуногенетических факторов болезни Бехчета является необходимым условием для оптимизации лечебных стратегий и разработки новых подходов к терапии, ориентированных на снижение активности заболевания, профилактику осложнений и улучшение качества жизни.

Современные концепции патогенеза болезни Бехчета подчёркивают роль врождённой генетической предрасположенности в формировании патологического иммунного ответа на эндогенные и экзогенные триггеры, включая инфекционные агенты и микробиоту слизистых оболочек. Генетически детерминированные нарушения иммунной регуляции приводят к утрате иммунологической толерантности и персистированию воспалительного процесса, что является основой хронического и рецидивирующего течения заболевания. Данные положения имеют принципиальное значение для разработки патогенетически обоснованных методов лечения и профилактики прогрессирования болезни Бехчета. Особенностью болезни Бехчета является выраженная клинико-иммунологическая гетерогенность, что затрудняет раннюю диагностику и выбор оптимальной терапевтической тактики. В этой связи изучение иммуногенетических факторов приобретает особое значение, поскольку позволяет рассматривать заболевание не как единое клиническое состояние, а как совокупность фенотипов, формирующихся на основе определённых генетических и иммунных предпосылок.

Таким образом, иммуногенетические факторы играют ключевую роль в развитии болезни Бехчета, определяя особенности патогенеза, клинического течения и ответа на лечение. Изучение генетических и иммунологических механизмов заболевания создаёт научную основу для разработки патогенетически обоснованных и персонализированных терапевтических стратегий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alpsoy E, Zouboulis CC. Is Behçet's disease an autoinflammatory syndrome? J Dermatol. 2012;39(1):1–7.
2. Cosan F, Aktas Cetin E, Akdeniz N, Emrence Z, Cefle A, Deniz G. Natural killer cell subsets and their functional activity in Behçet's disease. Immunol Investig. 2017;46(4):319–332.
3. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, et al. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case–control genetic association studies. Arthritis Rheum. 2009;61(10):1287–1296.
4. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(4 Suppl 30):S44–S48.
5. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, et al. Behçet's syndrome pathophysiology and potential therapeutic targets. Intern Emerg Med. 2014;9(3):257–265.
6. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, et al. Behçet's disease: new insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. Autoimmun Rev. 2018;17(6):567–575.
7. Gül A. Pathogenesis of Behçet's disease: autoinflammatory features and beyond. Semin Immunopathol. 2015;37(4):413–418.
8. Gül A, Inanç M, Ocal L, et al. Association of HLA-B51 with disease severity in Behçet's disease. Br J Rheumatol. 1998;37(8):928–932.
9. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, et al. Cytokine profile in Behçet's disease patients. Scand J Rheumatol. 2002;31(4):205–210.
10. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 2018;77(6):808–818.
11. Hatemi G, Melikoglu M, Ozbakir F, et al. Infliximab for refractory Behçet's disease. Ann Rheum Dis. 2004;63(9):1156–1158.
12. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, et al. Behçet's syndrome: a critical digest of the 2014–2015 literature. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(6 Suppl 94):S3–S14.
13. Houman MH, Hamzaoui A, Ben Ghorbel I, et al. Abnormal expression of chemokines and chemokine receptors in Behçet's disease. J Rheumatol. 2004;31(2):316–320.
14. Hughes T, Coit P, Adler A, et al. Identification of multiple independent susceptibility loci in Behçet's disease using genome-wide association study. Arthritis Rheumatol. 2013;65(11):3028–3038.
15. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. Nat Genet. 2013;45(2):202–207.
16. Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, et al. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(20):8134–8139.
17. Kucuksezer UC, Aktas-Cetin E, Bilgic-Gazioglu S, Tugal-Tutkun I, Gul A, Deniz G. Natural killer cells dominate a Th1-polarized response in Behçet's disease patients with uveitis. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(6 Suppl 94): S24–S29.

18. Leccese P, Alpsoy E. Behçet's disease: an overview of etiopathogenesis. Front Immunol. 2019;10:1067.
19. McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, et al. 'MHC-I-opathy'–unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. Nat Rev Rheumatol. 2015;11(12):731–740.
20. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease. J Rheumatol. 2005;32(1):98–105.
21. Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PIW, et al. Behçet disease–associated variants in IL10 and IL23R–IL12RB2 loci influence immune responses. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(21):7829–7834.
22. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R–IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. Nat Genet. 2010;42(8):698–702.
23. Seyahi E. Phenotypes in Behçet's syndrome. Intern Emerg Med. 2019;14(5):677–689.
24. Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF. The immunogenetics of Behçet's disease: a comprehensive review. J Autoimmun. 2015;64:137–148.
25. Tugal-Tutkun I, Önal S, Altan Yaycioglu R. Uveitis in Behçet's disease: an analysis of 880 patients. Am J Ophthalmol. 2004;138:373–380.
26. Tursen U, Gürler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. Int J Dermatol. 2003;42:346–351.
27. Tulunay A, Dozmorov MG, Ture-Ozdemir F, et al. Activation of the JAK/STAT pathway in Behçet's disease. Genes Immun. 2015;16(3):170–175.
28. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, et al. Behçet syndrome: a contemporary view. Nat Rev Rheumatol. 2018;14(2):107–119.
29. Zouboulis CC, Katsantonis J, Ketteler R, et al. Adamantiades–Behçet's disease: interleukin-8 and neutrophil hyperreactivity. Br J Dermatol. 2000;142(1):55–62.

ОБМЕН ОПЫТОМ

УДК:616.517:616.5-003.829.85-036.21(575.172)

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСОРИАЗА И ВИТИЛИГО В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН.

[1,2]ЖАНАБАЕВА Г.У., [2]ЕЩАНОВ М.К., [3]АХМЕДЖАНОВА З.И., [1]КУАНИШЕВ Н.А

[1]Медицинский институт Каракалпакстана
[2]Каракалпакский Республиканский территориальный филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центрадерматовенерологии и косметологии, г. Нукус, Каракалпакстан;
3Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, г. Ташкент, Узбекистан

XULOSA

PSORIAZ VA VITILIGONING QORAQALPOG‘ISTON RESPUBLIKASIDAGI HUDUDIY EPIDEMIOLOGIK JIHATLARI

[1,2]Janabayeva G.U., [2]Eshanov M.K.,[3]Axmedjanova Z.I., [1]Kuanishev N.A

Qoraqalpog‘iston Respublikasida vitiligo va psoriaz teri kasalliklari tarkibida 6,2 % dan o‘rin egallaydi. Ikkala kasallik ham ko‘pincha yosh va o‘rta yoshdagi odamlarda uchraydi va tarqalishining yaqqol hududiy xususiyatlarini namoyon qiladi.

Kalit so’zlar: Vitiligo, psoriaz, Qoraqalpog’iston Respublikasi, yoshi, jinsi.

SUMMARY

REGIONAL EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF PSORIASIS AND VITILIGO IN THE REPUBLIC OF KARAKALPAKSTAN

[1,2]Zhanabaeva G.U., [2]Eshanov M.K, [3]Akhmedzhanova Z.I., [1]Kuanishev N.A

In the Republic of Karakalpakstan, vitiligo and psoriasis occupy 6.2 % each in the structure of skin diseases. Both diseases are more common in young and middle-aged individuals and exhibit pronounced territorial distribution characteristics.

Keywords: Vitiligo, psoriasis, Republic of Karakalpakstan, age, gender

РЕЗЮМЕ

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСОРИАЗА И ВИТИЛИГО В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН

[1,2]Жанабаева Г.У., [2]Ещанов М.К., [3]Ахмеджанова З.И., [1]Куанишев Н.А

В Республики Каракалпакстан витилиго и псориаз занимают по 6,2 % в структуре кожных заболеваний. Оба заболевания чаще встречаются у лиц молодого и среднего возраста и демонстрируют выраженные территориальные особенности распространения.

Ключевые слова: Витилиго, псориаз, Республика Каракалпакстан, возраст, пол.

Введение. Витилиго и псориаз – хронические незаразные заболевания кожи, которые существенно влияют на внешний вид и психологическое состояние пациентов. Витилиго характеризуется белыми пятнами на коже, возникающими в результате потери пигментных клеток – меланоцитов. Хотя точная причина заболевания до конца не изучена, аутоиммунные и наследственные факторы играют важную роль. Псориаз – воспалительное заболевание кожи, характеризующееся красными, сухими, шелушащимися пятнами, появляющимися преимущественно на локтях, коленях и волосистой части головы. Он связан с быстрым ростом клеток кожи в результате аномальной активации иммунной системы [1, 3].

Оба заболевания распространены во всем мире и могут возникнуть в любом возрасте. Витилиго диагностируется примерно у 0,5–2 % населения мира, а псориаз – у 2–3 %. Хотя эти забо-

левания не представляют угрозы для жизни, они усиливают психологический стресс и снижают качество жизни пациентов. Изучение их распространенности и особенностей важно для улучшения профилактики, диагностики и лечения [2,4,5].

Цель работы. Изучить распространенность витилиго и псориаза в Республике Каракалпакстан.

Материалы и методы исследования. Для анализа изучены статистические данные по районам Республики Каракалпакстан за 2024–2025 годы. Результаты представлены в виде абсолютных значений и процентных соотношений. Использован метод динамического анализа и межрегионального сопоставления.

Результаты. Всего было зарегистрировано 4205 больных кожными заболеваниями, из них мужчин – 1715, женщин – 2490. Число больных витилиго составило 260 человек, включая 133 мужчин и 127 женщин. Доля витилиго в структуре кожных заболеваний в целом составила 6,2 %, при этом среди мужчин – 7,8 %, среди женщин – 5,1 %.

Количество больных псориазом составило 259 человек, из которых 141 – мужчины и 118 – женщины. Распространённость псориаза по отношению к кожным заболеваниям также составила 6,2 %. Среди мужчин данный показатель был выше – 8,2 %, тогда как среди женщин он составил 4,7 % (Таб.1).

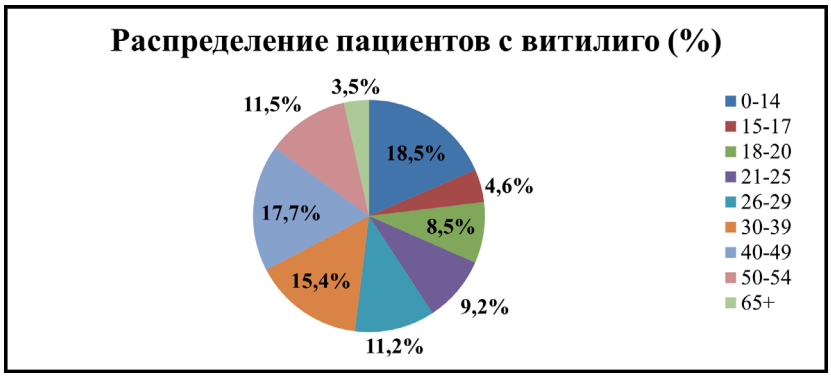
Таблица 1

Доля больных витилиго и псориаз в общей структуре кожных болезней в Республики Каракалпакстан

Пол	Всего больных	Витилиго	Псориаз
Мужчины	1715 (40,8 %)	133 (7,8 %)	141 (8,2 %)
Женщины	2490 (59,2)	127 (5,1 %)	118 (4,7 %)
Итого	**4205**	260 (6,2 %)	259 (6,2 %)

Анализ возрастного распределения больных витилиго показал, что заболевание встречается во всех возрастных группах, начиная с детского возраста. Наибольшая доля пациентов приходилась на возрастную группу 0-14лет-48 человек (18,5 %), что указывает на значительную распространённость витилиго в детском возрасте.

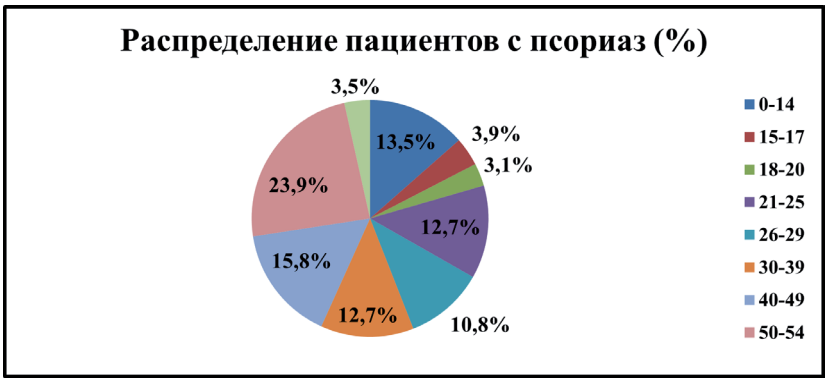
Таблица 2



Высокая частота заболевания также отмечена в возрастных группах 40–49 лет – 46 человек (17,7 %) и 30–39 лет – 40 человек (15,4 %). В возрастной группе 26–29 лет витилиго диагностировано у 29 пациентов (11,2 %), а в возрасте 50–54 лет – у 30 пациентов (11,5 %). Наименьшая распространённость заболевания наблюдалась в возрастных группах 15–17 лет и 65 лет и старше – 4,6 % и 3,5 % соответственно. Существенных различий между мужчинами и женщинами в возрастных группах не выявлено, что свидетельствует о равномерном распределении витилиго по полу.

Анализ возрастного распределения больных псориазом показал, что заболевание чаще всего выявляется в трудоспособном и пожилом возрасте. Наибольшая доля пациентов приходилась на возрастную группу 50–54 года – 62 человека (23,9 %), что указывает на пик распространённости псориаза в данной возрастной категории. Высокая частота заболевания также отмечена в возрастных группах 40–49 лет – 41 человек (15,8 %), 30–39 лет и 21–25 лет – по 33 человека (12,7 % в каждой группе). В детском возрасте (0–14 лет) псориаз диагностирован у 35 пациентов, что составило 13,5 % от общего числа больных. Наименьшая распространённость псориаза наблюдалась в возрастных группах 18–20 лет (3,1 %) и 15–17 лет (3,9 %), а также у лиц в возрасте 65 лет и старше – 3,5 %. Заболевание несколько чаще встречалось у мужчин (141 человек, 54,4 %), чем у женщин (118 человек, 45,6 %), однако выраженных половых различий по возрастным группам не выявлено.

Таблица 3



Анализ распространённости витилиго и псориаза по городам и районам Республики Каракалпакстан за 2024–2025 годы показал выраженную территориальную и временную вариабельность показателей.

В 2024 году общее число зарегистрированных больных витилиго составило 184 человека (интенсивный показатель – 9,1), тогда как в 2025 году данный показатель увеличился до 260 случаев (12,8), что свидетельствует о росте распространённости заболевания. Наиболее высокие интенсивные показатели витилиго в 2024 году отмечались в Канлыкульском (20,4), Нукусском (20,1) и Кегейлийском (19,5) районах. В 2025 году максимальные значения зарегистрированы в Шуманайском (64,9), Канлыкульском (36,8) и Кегейлийском (38,4) районах, что указывает на резкое увеличение заболеваемости в отдельных административных территориях.

Псориаз в 2024 году был диагностирован у 327 пациентов (интенсивный показатель – 16,1), а в 2025 году – у 259 пациентов (12,7), что отражает тенденцию к снижению общей распространённости заболевания. В 2024 году наиболее высокие показатели псориаза отмечались в Турткульском (33,2), Канлыкульском (35,3), Шуманайском (6,6) и Нукусском районах (34,7). В 2025 году лидирующие позиции по интенсивным показателям занимали Шуманайский (36,6), Тахтакупырский (33,4) и Нукусский (29,1) районы.

Таблица 4

Динамика заболеваемости витилиго и псориазом по городам и районам Республики Каракалпакстан за 2024–2025 гг.

Город и районы	2024				2025			
	Витилиго		Псориаз		Витилиго		Псориаз	
	Абс.	Инт.	Абс.	Инт.	Абс.	Инт.	Абс.	Инт.
Город Нукус	28	8,1	50	14,5	28	8,1	32	9,2
Турткульский район	36	15,7	76	33,2	31	13,3	45	19,3
Амударьинский район	12	5,7	18	8,6	31	14,7	37	17,5
Берунийский район	5	2,4	4	1,9	14	6,6	6	2,8
Элликкалинский район	10	6	11	6,6	11	6,3	12	6,8
Муйнакский район	5	14,7	5	14,7	2	5,9	2	5,9
Канликульский район	11	20,4	19	35v3	20	36,8	20	36,8
Шуманайский район	6	10,0	4	6v6	38	64,9	22	36,6
Ходжейлийский район	11	8,6	24	18,8	17	13,0	20	15,3
Тахтакупырский район	2	5,2	7	18,3	6	15,4	13	33,4
Караузякский район	6	11,0	15	27,6	3	5,4	3	5,4

Кегейлийский район	14	19,5	14	19,5	29	38,4	11	14,6
Бозатауский район	3	13,7	5	22,8	3	13,7	3	13,7
Город Тахиаташ	7	9,1	26	33,0	2	2,5	3	3,8
Кунградский район	10	7,3	18	13,1	3	2,1	7	5,1
Чимбайский район	7	6,0	12	10,3	7	6,0	7	6,0
Нукусский район	11	20,1	19	34,7	15	27,2	16	29,1
Жами	**184**	**9,1**	**327**	**16,1**	**260**	**12,8**	**259**	**12,7**

Следует отметить, что в ряде районов (Шуманайский, Канлыкульский, Кегейлийский) в 2025 году наблюдался одновременный рост показателей как витилиго, так и псориаза, что может свидетельствовать о влиянии общих медико-социальных, экологических факторов. В то же время в отдельных районах (Тахиаташский, Кунградский) отмечалось снижение распространённости псориаза при относительно стабильных показателях витилиго (табл. 2).

Таким образом, выявленные различия в динамике и территориальном распределении витилиго и псориаза подчёркивают необходимость дифференцированного подхода к организации дерматологической помощи и проведению профилактических мероприятий с учётом региональных особенностей.

В оценке эпидемиологических особенностей витилиго и псориаза важное значение имеют возрастно-половые характеристики больных, а также территориальные различия распространённости заболеваний. Проведённый анализ возрастного распределения больных витилиго в Республике Каракалпакстан показал, что заболевание встречается во всех возрастных группах – от детского до пожилого возраста. Наибольшая доля пациентов приходилась на возрастную группу 0–14 лет и составила 18,5 %, что указывает на значительную распространённость витилиго в детском возрасте. Высокие показатели также отмечены в возрастных группах 40–49 лет (17,7 %) и 30–39 лет (15,4 %). В возрастном интервале 21–29 лет заболевание выявлено у 20,4 % больных. Наименьшая частота витилиго зарегистрирована у лиц в возрасте 15–17 лет (4,6 %) и 65 лет и старше (3,5 %). Анализ полового распределения показал отсутствие выраженных гендерных различий: витилиго диагностировано у 133 мужчин (51,2 %) и 127 женщин (48,8 %), что свидетельствует о приблизительно равной поражаемости лиц обоего пола.

Изучение возрастной структуры больных псориазом показало, что заболевание преимущественно встречается у лиц трудоспособного и пожилого возраста. Максимальная частота псориаза отмечена в возрастной группе 50–54 года и составила 23,9 %. Значительная распространённость заболевания также выявлена в возрастных группах 40–49 лет (15,8 %), 30–39 лет и 21–25 лет (по 12,7 %). В детском возрасте (0–14 лет) псориаз диагностирован у 13,5 % больных. Минимальные показатели отмечены в возрастных группах 18–20 лет (3,1 %), 15–17 лет (3,9 %) и у лиц старше 65 лет (3,5 %). По половому признаку псориаз несколько чаще встречался у мужчин – 141 случай (54,4 %), чем у женщин – 118 случаев (45,6 %), однако существенных различий в возрастных группах не выявлено.

Анализ территориального распределения заболеваний показал выраженную неравномерность распространённости витилиго и псориаза по городам и районам Республики Каракалпакстан. В 2024 году общее число больных витилиго составило 184 человека (интенсивный показатель – 9,1), тогда как в 2025 году данный показатель увеличился до 260 случаев (12,8), что свидетельствует о росте распространённости заболевания. Наиболее высокие показатели витилиго в 2025 году зарегистрированы в Шуманайском, Канлыкульском и Кегейлийском районах.

Таким образом, проведённое исследование распространенности витилиго и псориаз в Республике Каракалпакстан показало, что как витилиго так и псориаз занимают сопоставимое место в структуре кожных заболеваний (по 6,2 %). Оба заболевания чаще встречаются у лиц молодого и среднего возраста и демонстрируют выраженные территориальные особенности распространения, что указывает на возможное влияние региональных медико-социальных и экологических факторов на распространенность данных заболеваний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубенский В.В., Некрасова Е.Г., Муравьева Е.С., Александрова О.А., Гутянская Е.Ю. Псориаз у больной витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20. – № 4. – С. 232-233. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-232-233.
2. Петунина В.В., Паршина О.П., Рахимова Э.Р., Шилов Б.В. Молекулярно-генетические тео-

рии механизма патогенеза витилиго. РМЖ. 2024; 7:41-44.
3. Руднева Н.С, Натарова Э.В, Сороцкая ВН, Садунашвили ТГ. Случай регресса витилиго у пациента с псориазом и псориатическим артритом, получавшего терапию адалимумабом. Современная ревматология. 2021; 15(6):106–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-106-110.
4. Шукуров И.Б., Яхшиева М.Ф. Изучение распространенности и медико-социальные аспекты витилиго в Бухарской области // Universum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн. 2021. 2(75). URL: https://7universum.com/ru/med/archive/item/11265
5. Hu Z, Wang T. Beyond skin white spots: Vitiligo and associated comorbidities. Front Med (Lausanne). 2023 Feb 23;10:1072837. doi: 10.3389/fmed.2023.1072837. PMID: 36910477; PMCID: PMC9995999.

УДК: 616.5-003.871:575.174.015.3:577.2

ИХТИОЗ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА FBN2 «RS1085307066 G > A ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИ АССОЦИАЦИЯСИНИ АНИҚЛАШ НАТИЖАЛАРИ

МАВЛЯНОВА Ш.З., ЭШНИЯЗОВ М.М.

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

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА FBN2 (RS1085307066) G > A У БОЛЬНЫХ ИХТИОЗОМ

Мавлянова Ш.З., Эшниязов М.М.

В данной статье представлены молекулярно-генетические исследования выявления генетически ассоциированного полиморфизма гена фибриллина-2 FBN2 «rs1085307066 G > A при ихтиозе. Клинические, молекулярно-генетические и статистические исследования проведены у 56 больных ихтиозом в возрасте от 13 до 48 лет. Полученные результаты показали, что мутантный аллель А и гетерозиготный ассоциированный полиморфизм G/A гена FBN2 зарегистрированы как важные генетические критерии риска развития тяжелых – синдромальных форм у больных ихтиозом узбекской популяции. ($\chi 2 = 13.89$; $P = 0,0002$; $OR = 0,21$; 95 % CI 0,0888-0,5041). Благоприятный полиморфизм генотипов G/G выражался как протективный маркер заболевания Полученные результаты играют важную роль в ранней диагностике риска развития тяжелых форм заболевания и совершенствовании лечебных мероприятий.

Ключевые слова: ихтиоз, синдромные формы ихтиоза, генетика, клиника, ген FBN2

RESUME

RESULTS OF DETERMINING THE ASSOCIATION OF THE (RS1085307066) G > A POLYMORPHISM OF THE FBN2 GENE IN PATIENTS WITH ICHTHYOSIS.

Mavlyanova Sh.Z., Eshniyazov M.M.

This article presents molecular genetic studies on the identification of the associated polymorphism of the fibrillin-2 gene FBN2 «rs1085307066 G > A» in ichthyosis. Clinical, molecular genetic, and statistical studies were conducted on 56 patients with ichthyosis aged 13 to 48 years. The obtained results showed that the mutant A allele and the heterozygous G/A associated polymorphism of the FBN2 gene were identified as important genetic risk factors for the development of o-ir forms of the disease - syndromic forms - in patients with ichthyosis of the Uzbek population. ($P<0.05$). The acceptable polymorphism of G/G genotypes was expressed as a protective marker of the disease. ($\chi 2 = 13.89$; $P = 0.0002$; $OR = 0.21$; 95 % CI 0.0888-0.5041). The obtained results play an important role in the early diagnosis of the risk of developing severe forms of the disease and the improvement of treatment procedures.

Key words: ichthyosis, syndromic forms of ichthyosis, genetics, clinic, FBN2 gene

ХУЛОСА

ИХТИОЗ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА FBN2 «RS1085307066 G > A ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИ АССОЦИАЦИЯСИНИ АНИҚЛАШ НАТИЖАЛАРИ

Мавлянова Ш.З., Эшниязов М.М.

Ушбу мақолада ихтиоз касаллигида генетик жиҳатларидан фибриллин-2 FBN2 (rs1085307066) G > A гени ассоциалашган полиморфизмини аниқланиши ҳақида молекуляр-генетик тадқиқотлари

ифодаланган. Ихтиоз билан касалланган 13 ёшдан 48 ёшгача бўлган 56 нафар беморларда клиник, молекуляр-генетик ва статистик текшириш ишлари олиб борилди. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, FBN2 генининг мутант А аллели ва гетерозиготли G/A ассоциалашган полиморфизми ўзбек популяцияли ихтиоз касаллигига дучор бўлган беморларда касалликнинг о-ир шакллари – синдромал шаклларининг ривожланиш хавфи муҳим генетик мезонлари сифатида қайд қилинди (P<0,05). Маъқул бўлган G/G генотиплари полиморфизми эса касалликнинг протектив маркери сифатида ифодаланди. (χ2 = 13.89; P = 0,0002; OP = 0,21; 95 % CI 0,0888-0,5041). Олинган натижалар касалликнинг оғир шаклларининг ривожланиш хавф ҳолатини эрта ташхислашда ва даволаш муолажаларини такомиллаштиришда муҳим роль ўйнайди.

Калитли сўзлар: ихтиоз, синдромал шакллари, генетикаси, FBN2 гени.

Ихтиоз касаллигида генетик жиҳатларини ўрганиш дерматология фанида етакчи ўринни эгаллайди. Маълумки, ихтиоз – гетероген гуруҳли тери касаллиги бўлиб, клиник жиҳатдан диффуз гиперкератоз, десвамация ва эритема билан намоён бўлган кератинизациянинг умумий бузилиши билан тавсифланади [1, 2].

Кўпгина чет эл олимларининг илмий изланишларига кўра, касалликнинг фенотипик гетерогенлигини турли генларнинг патогенли варианти туфайли ифодаланади. Ушбу ҳолат терининг мугузли ва шох қаватларидаги гомеостазини ва шу билан бирга, тери барьер функциясини бузилишлари билан ифодаланади [4, 5].

Ихтиознинг клиник белгилари, унинг генотипидан қатъий назар, терининг қуруқлиги, пўст ташлаши, кўпинча эритродермия билан бирга кечувчи гиперкератоз кўринишидан ташқари, ушбу беморларда ташқи кўринишнинг ўзгариши, қичишиш ва функционал чекловлар туфайли ноқулайлик (юриш пайтида оғриқ, функционал жиҳатдан аҳамиятли соҳаларда гиперкератоз ўчоқлари туфайли қўл моторикаси ва функцияларининг бузилиши), шунингдек, касалликнинг синдромик шаклларида турли аъзолар ва тизимлар функцияларининг бузилиши туфайли ҳаёт сифати жуда паст ҳолатда кузатилади [2, 5, 7].

Ушбу касалликнинг асосида генетик бузилишлар мавжуд бўлиб, улар фенотипик жиҳатдан фақат теридаги жиҳатлари билан (носиндромал ихтиоз) ёки ички органлар зарарланиши билан кечувчи (синдромал) шаклларида ифодаланиши мумкин [1]. Ушбу шаклли ихтиозлар гентерогенли клиник кечинишга эга бўлиб, моноген типли наслланишга эга ва тарқалиш ҳолати пастдир.

Ихтиоз билан оғриган беморларда контрактуралар кузатилиши камдан-кам учрайди, аммо бу ихтиознинг синдромал шакллари (масалан, CAM синдромлари) билан боғлиқ бўлган жиддий асорат, букилиш зоналарида оғир гиперкератоз ва оғриқ, ҳаракат бузилиши ва ҳаёт сифатига олиб келадиган терининг қуруқлиги ва ёрилишлари туфайли ҳаракатланишнинг чекланиши билан ифодаланади [3, 7].

Шу ҳолатларни хавф кўрсаткичларини аниқлаш мақсадида фибриллин-2 FBN2 «rs1085307066 G > A гени полиморфизмининг ассоциациясини аниқланиш ҳолатини ихтиоз билан касалланган беморларда изланиш илмий-тадқиқотларимизни олиб бордик [6, 8–10].

Тадқиқот мақсади: Ихтиоз билан оғриган беморларда FBN2 rs1085307066 G > A генининг аллель вариантларини ва генотипларининг ассоциалашган полиморфизмини аниқлаш.

Тадқиқот материаллари ва текшириш усуллари. Ихтиоз билан касалланган 13 ёшдан 48 ёшгача бўлган 56 нафар беморларда клиник, молекуляр-генетик ва статистик текшириш ишлари олиб борилди. Беморларнинг 34 нафари эркаклар ва 22 нафари аёлларни ташкил этди. Барча беморлар тегишли мутахассислар: терапевт, педиатр, невролог, окулист, эндокринолог ва бошқалар билан маслаҳатлашдилар. Назорат гуруҳини ҳеч қандай тери касалликлари бўлмаган тегишли ёшдаги 40 нафар соғлом шахслар ташкил этди.

Молекуляр-генетик тадқиқотлар «Гено Технология» МЧЖ илмий лабораториясида илмий шартномага мувофиқ ўтказилди. Тадқиқотнинг объекти ва предмети сифатида беморларнинг ДНК намуналари ва FBN2 rs1085307066 G > A гени олинган. FBN2 rs1085307066 G > A гени полиморфизми генотипларини «Синтол» Кат. НоНП_555_100_РГ (Россия) тест-тизимидан фойдаланган ҳолда Rotor Gene 6000 Модель 65H0-100 (Австралия) реал вақтдаги ПЗР амплификаторида амалга оширилди.

Натижаларнинг статистик таҳлили «OpenEpi 2009, Версион 2.3» статистик дастурлар пакети ёрдамида амалга оширилди. Аллеллар ва генотиплар вариантларининг частотаси (f) қуйидаги формула бўйича ҳисобланди: f = n/2N и f = n/N, бу ерда: n – вариантнинг (аллел ва генотип) учраши; N – танланма ҳажми.

Тадқиқот натижалари: Касалликнинг клиник шакли бўйича вульгар носиндромал шакли билан касалланган 56 нафар бемор орасида – 49 нафар ва синдромал шакли билан касалланган – 7 нафар бемор бўлган.

Ихтиоз билан оғриган беморларда ва назорат соғлом гуруҳида FBN2 rs1085307066 G > A гени полиморфизмининг тақсимланиши бўйича молекуляр-генетик тадқиқотлар натижалари 1-жадвалда келтирилган.

1 жадвал

Ихтиоз билан касалланган беморларда ва соғлом назоратли гуруҳ шахсларда FBN2 rs1085307066 G > A генининг аллеллари ва генотипларининг аниқланиш частотаси

№	Гуруҳлар	Аллеллар частотаси				Генотипларнинг тақсимланиш частотаси					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1.	Асосий гуруҳ n = 59 (118)	84	71,2	34	28,8	33	55,9	18	30,5	8	13,6
2	Назорат гуруҳи n = 37 (74)	65	87,8	9	12,2	31	83,8	3	8,1	3	8,1

n – текширилган шахслар сони; **n* – текширилган хромосомалар сони.

Жадвалдан кўриниб турибдики, ихтиоз билан касалланган 59 нафар беморда 118 та ДНК намуналари орасида FBN2 гени полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тақсимланиш частоталарининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, 71,2 % (84/118) ҳолатда нормал G аллели, 28,8 % (34/118) ҳолатда эса мос равишда номаъқул A аллели мавжудлиги аниқланди ($\chi 2 = 7.3$; P = 0,0007; OP = 0,34; 95 % CI 0,153-0,764).

Назорат гуруҳидаги 37 нафар соғлом шахсларда FBN2 rs1085307066 G > A генининг нормал G аллели учраш частотаси 87,8 % (65/74) ва мутант A аллели эса 12,2 % (9/74) ни ташкил этди.

Олинган натижалар шуни кўрсатмоқдаки, ихтиозли беморларда FBN2 генининг мутант A аллели назорат соғлом шахсларга нисбатан 3,5 баравар юқори ҳолатда қайд этилди (P<0,05).

FBN2 rs1085307066 генининг ассоциалашган генотиплари полиморфизмининг тақсимланиш частотаси шуни кўрсатдики, функционал G/G генотипи ихтиоз билан оғриган беморлар ва соғлом назорат гуруҳи ўртасида сезиларли фарқларни аниқлади (P<0.05). Яъни соғлом шахсларда G/G генотипи 83,8 % (31/37) ҳолатда аниқланган бўлса, беморларда 55,6 % (33/59) ни ташкил этди ва бу эса соғлом гуруҳга нисбатан 1,5 маротаба кам ҳолатда аниқланганлиги қайд этилди. G/A гетерозигот генотиплари асосий гуруҳда 30,5 % (18/59) аниқланган бўлса, назорат гуруҳида – 8,1 % (3/37) ҳамда мутант гомозигот генотиплари A/A асосий гуруҳда 13,6 % (8/56) ва назорат гуруҳда 8,1 % (3/37) қайд этилди. Бу эса беморларда FBN2 гени гетерозигот ва мутантли гомозигот генотипларининг соғлом гуруҳга нисбатан 3,7 ва 1,7 маротабага юқори кўрсаткичда мос равишда аниқланганлиги қайд этилди.

Имкониятлар нисбати коэффициентига кўра, асосий гуруҳда FBN2 генининг гетерозиготли генотиплари мавжудлиги касалликнинг оғир шаклларини – синдромал шаклларининг ривожланиш хавф кўрсаткичини 3,7 марта ошиши ҳолатини таъкидламоқда (P < 0,05).

Харди-Вайнберга (ХВ) мувозанати бўйича генетик тадқиқотларини ўрганганимизда қуйидаги кўрсаткичларга эга бўлдик (2-жадвал).

2-жадвал

FBN2 генининг кузатилаётган ва кутилаётган ассоциалашган генотиплари полиморфизмининг ХВМ бўйича ихтиозли беморлар гуруҳида тақсимланиш ҳолати

Генотиплар	Генотиплар частотаси		χ2	P
	кузатилаётган	кутилаётган		
G/G	33,0	50,7	0,322	0,04
G/A	30,5	41,02	1,590	
A/A	13,6	8,3	1,964	
Жами	100,0	100,0	3,876	

Жадвалдан кўриниб турибдики, ихтиоз билан оғриган беморларнинг асосий гуруҳида FBN2 гени генотиплари полиморфизмининг Харди-Вайнберга (ХВ) мувозанати бўйича генотипларнинг тақсимланиш частотаси кўрсаткичлари шуни кўрсатдики, G/G функционал генотипларининг кузатилаётган частотаси 33,0 % ни, кутилаётган частотаси 50,7 % ни, G/A гетерозигот генотипларининг кузатилаётган частотаси 30,5 % ни, кутилаётган частотаси 1,3 баробар юқори бўлиб, 41,02 % ни ташкил этди. Кузатилаётган мутант гомозигот A/A генотиплари эса мос равишда – 13,6 % ташкил қилган бўлса, кутилаётган генотипи – 8,3 % да қайд этилди ва кузатилаётган частотасига нисбатан 1,6 маротаба кам ҳолатда қайд этилди. Ихтиоз билан оғриган беморлар

гуруҳида FBN2 гени учун генотипларнинг эмпирик (Hobs) тақсимоти Харди-Вайнберга (ХВ) муозанатида назарий кутилаетган (Hexp) частотасига мос келади (P < 0,05).

3-жадвал

FBN2 генининг кузатилаётган ва кутилаётган ассоциалашган генотиплари полиморфизмининг ХВМ бўйича соғлом шаҳслар гуруҳида тақсимланиш ҳолати

Генотиплар	Генотиплар частотаси		χ2	P
	кузатилаётган	кутилаётган		
G/G	83,8	77,2	0,211	0,002
G/A	8,11	21,4	3,044	
A/A	8,11	1,48	10,9	
Жами	100,00	100,00	14,25	

Ушбу жадвалдан кўриниб турибдики, соғлом шаҳслар гуруҳида кузатилган маъқул G/G генотиплар частотаси 83,8 % ни ташкил қилган бўлса, кутилаётган частотаси – 77,2 %, гетерозиготли G/A кузатилган генотиплар частотаси – 8,11 % да ва кутилаетган частотаси – 21,4 % да қайд этилди, бу эса 2,6 маротабага кўтарилаётганлигидан далолат беради. Гомозиготли номаъқул A/A генотипларининг кутилаётган генотиплари частотаси кузатилган частотасига нисбатан 5,5 маротабагача (1,48) камайганлигидан далолат бермоқда.

Шуни айтиш жоизки, ушбу FBN2 генининг гетерозиготли G/A ва номаъқул A/A гомозиготли генотипларининг ихтиозли беморларда кутилаётган частотаси соғлом шахслар гуруҳига нисбатан 1,9 ва 5,6 маротабагача юқори ҳолатда кўтарилиши қайд қилинди.

Олинган натижалар таҳлили шуни кўрсатадики, ихтиоз билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳидаги соғлом шахслар гуруҳида FBN2 гени полиморфизмининг барча генотипларининг тақсимланиши ХВМга мос келади. Ушбу маркернинг генетик тузилишини ўрганиш ихтиоз билан оғриган беморларнинг асосий гуруҳида соғлом гуруҳга нисбатан кутилган мутантликнинг 2,4 баравар ошишини ифодалади.

Хулоса. Молекуляр-генетик тадқиқотлар натижаларининг таҳлили шуни кўрсатадики, FBN2 генининг мутант А аллели ва гетерозиготли G/A ассоциалашган полиморфизми ўзбек популяцияли ихтиоз касаллигига дучор бўлган беморларда касалликнинг о-ир шакллари – синдромал шаклларининг ривожланиш хавфи муҳим генетик мезонлари сифатида қайд қилинди (P < 0,05). Маъқул бўлган G/G генотиплари полиморфизми эса касалликнинг протектив маркери сифатида ифодаланди (χ2 = 13.89; P = 0,0002; OP = 0,21; 95 % CI 0,0888-0,5041). Олинган натижалар касалликнинг оғир шаклларини ривожланиш хавф ҳолатини эрта ташхислашда ва даволаш муолажаларини такомиллаштиришда муҳим роль ўйнайди.

АДАБИЁТЛАР

1. Мурашкин Н.Н., Аветисян К.О., Иванов Р.А., Макарова С.Г. Врожденный ихтиоз: клинико-генетические характеристики заболевания. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):362–377. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2459.
2. Рахматов А.Б., Халдарбеков М.К. Распространенность и клинический полиморфизм врожденного ихтиоза. // Перспективы развития дерматовенерологии в детском возрасте. Сборник тезисов. – 2021 с.115–116.
3. Яхяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Журкова Н.В., Пушков А.А., Савостья нов К.В. Молекулярно-генетические основы наследственных заболеваний соединительной ткани, сопровождающихся частыми переломами. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (2): 175–179. doi: 10.15690/vsp.v15i2.1536).
4. Ahmad F, Ahmed I, Alam Q, et al. Variants in the PNPLA1 Gene in Families with Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis Reveal Clinical Significance. Mol Syndromol. 2021;12(6):351-361. doi: https://doi.org/10.1159/000516943.
5. Akiyama M. ABCA12 mutations and autosomal recessive congenital ichthyosis: a review of genotype/phenotype correlations and of pathogenetic concepts. Hum Mutat. 2010;31(10): 1090-1096. doi: https://doi.org/10.1002/humu.21326.
6. Buchan JG, Alvarado DM, Haller GE, Cruchaga C, Harms MB, Zhang T, Willing MC, Grange DK, Braverman AC, Miller NH, Morcuende JA, Tang NL, Lam TP, Ng BK, Cheng JC, Dobbs MB, Gurnett CA. Rare variants in FBN1 and FBN2 are associated with severe adolescent idiopathic scoliosis. Hum Mol Genet. 2014 Oct 1;23(19):5271-82. doi: 10.1093/hmg/ddu224.

Epub 2014 May 15. PMID: 24833718; PMCID: PMC4159151.
7. Faghihi F, Khamirani HJ, Zoghi S, et al. Phenotypic spectrum of autosomal recessive Keratitis-Ichthyosis-Deafness Syndrome (KIDAR) due to mutations in AP1B1. Eur J Med Genet. 2022;65(3): 104449. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104449.
8. Faivre L, Masurel-Paulet A, Collod-Beroud G, et al. Clinical and molecular study of 320 children with Marfan syndrome and related type I fibrillinopathies in a series of 1009 probands with pathogenic FBN1 mutations. Pediatrics. 2009;123(1):391-398. doi: 10.1542/peds.2008-0703.
9. Halliday DJ, Hutchinson S, Lonie L, et al. Twelve novel FBN1 mutations in Marfan syndrome and Marfan related phenotypes test the feasibility of FBN1 mutation testing in clinical practice. J Med Genet. 2002;39(8):589-593. doi: 10.1136/jmg.39.8.589.
10. Horn D, Robinson PN. Progeroid facial features and lipodystrophy associated with a novel splice site mutation in the final intron of the FBN1 gene. Am J Med Genet A. 2011;155A(4):721-724. doi: 10.1002/ajmg. a.33905.

УДК: 616.517:616.5-002.828-074/078

КЛИНИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПЦР-ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Х.И.НАСИМОВ, А.Б.РАХМАТОВ, Х.Р.ХАЛИДОВА, Ю.А.АЛИМУХАМЕДОВА

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

ХУЛОСА

«ПСОРИАЗ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА МИКОЗЛАРНИ ПЦР-ТАШХИСЛАШНИНГ КЛИНИК АХАМИЯТИ» НОМЛИ МАКОЛАСИГА

Х.И. Насимов ва хаммуалифлар

Псориазнинг турли клиник шакллари билан огриган 120 нафар беморда микробиологик ва молекуляр-генетик тадкикотлар патоген замбургугларни (реал вакт режимидаги ПЦР-ташхиси) дерматофитлар, пупанаксимон ва хамиртурушсимон замбуруглар утказилди. ПЦР усулининг сезгирли 98,5 %ни ташкил этди. Замбургули инфекцияларнинг аникланиш даражаси псориаз учокларининг жойлашувига боглик булди: бош терисида (Malassezia spp.), йирик бурмалар терисида (Candida spp.), кафр ва оёк тагида (Trichophyton rubrum).

*Калит сузлар***:** псориаз, замбургули инфекция, ташхис, ПЦР.

SUMMARY

«CLINICAL VALUE OF PCR DIAGNOSTICS OF MYCOSES IN PATIENTS WITH PSORIASIS»

Article by H.I.Nasimov et al

Among 120 patients with various clinical forms of psoriasis, microbiological and molecular-genetic studies were conducted (PCR diagnostics of pathogenic fungi – dermatophytes, molds and yests – in real-time mode). The sensitivity of PCR was 98.5 %. The frequency of fungal infection depended on the localization of psoriatic lesions: in the scalp (Malassezia spp.), in large skin folds (Candida spp.), on the palms and soles (Trichophyton rubrum).

Key words: psoriasis, fungal infection, diagnostics, PCR.

РЕЗЮМЕ

«КЛИНИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПЦР-ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ»

Статьи Х.И.Насимова и соавт.

Среди 120 больных с различными клиническими формами псориаза были проведены микробиологические и молекулярно-генетические исследования (ПЦР-диагностика в режиме реального времени) патогенных грибов (дерматофиты, плесневый и дрожжевые грибы). Чувствительность ПЦР составляла 98,5 % и выявляемость грибковой инфекции зависела от локализации псориатических очагов: на волосистой части головы (Malassezia spp.), в области крупных складок кожи (Candida spp.) и на ладонях и подошвах (Trichophyton rubrum).

Ключевые слова: псориаз, грибковая инфекция, диагностика, ПЦР.

Псориаз является иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, поражающим 2–5 % общей популяции [1, 2, 6, 7, 9]. Нарушение регуляции иммунной системы, такое как гиперпролиферация кератиноцитов и инфильтрация воспалительных клеток, особенно моноцитов, нейтрофилов, дендритных клеток и Т-лимфоцитов в эпидермисе и дерме, в настоящее время рассматривается как решающее явление в патогенезе псориаза [1, 8, 9, 14]. Хотя природа микробного антигена или аутоантигена, который запускает псориатические Т-клетки, остается спорным, взаимодействия между клетками Th1, Th17, Th9, Th22, по-видимому, являются важнейшими факторами прогрессирования псориаза [6, 9, 11, 23,]. Кроме того, эндотоксины грамотрицательных бактерий, эндогенные бактерии, дерматофитные инфекции и кишечные дрожжи могут быть вовлечены в развитие псориаза [12, 13, 15].

Псориаз является хроническим воспалительным заболеванием кожи с многофакторной этиологией, в которой важную роль играют генетические, иммунологические и экологические факторы [2, 6, 7, 9]. Среди этих факторов выделяется микотическая микробиота, которая вызывает иммунный ответ на наличие грибковой инфекции (дерматофиты, дрожжевые и плесневые грибы) различной локализации [9, 13, 16, 19].

Многие инфекционные факторы, включая кишечные дрожжи и эндотоксины грамотрицательных бактерий, могут быть вовлечены в патогенез и прогрессирование псориаза. Результаты показывают, что виды Candida, особенно Candida albicans, могут индуцировать патогенный цикл псориаза путем стимуляции Т-клеток [12, 14, 22]. Дрожжеподобный гриб Candida albicans, как правило, не является патогенным и является нормальной флорой слизистых оболочек, кожи, желудочно-кишечного тракта [10]. Он также может присутствовать в небольших количествах в полости рта у здоровых людей. Однако, согласно имеющимся данным, Candida albicans является условно-патогенным микроорганизмом, способным вызывать острые и хронические инфекции кожи, ногтей, бронхов и желудочно-кишечного тракта. Он также может вызывать различные инфекции при определенных состояниях, таких как беременность, сахарный диабет, гипертиреоз, прием антибиотиков и стероидов, а также иммунодефицит [25, 26]. Таким образом, предполагается, что системная противогрибковая терапия может уменьшить проявления псориаза. В связи с растущей распространенностью Candida albicans у пациентов с псориазом и необходимостью определения возможной роли Candida albicans в обострении и распространенности псориаза, изучение связи между псориатическими поражениями и Candida albicans может иметь большое значение.

Известно, что грибковые инфекции, вызванные представителями рода Candida, Malassezia и дерматофитами, могут усиливать проявления псориатического процесса [12, 13, 17]. Эти микроорганизмы действую как внешние триггеры, активируя иммунные пути и отдельные цитокины, которые стимулируют хроническое воспаление и нарушают барьерные функции кожи [21, 23]. Микотическая микробиота ассоциируется с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, таких как IL-17, IL-23 и TNF-α, которые являются основными медиаторами патологического процесса при псориазе [3, 8, 23].

Несмотря на растущее признание роли грибковой инфекции в патогенезе псориаза, клинические подходы до сих пор недостаточно адаптированы к решению этой проблемы. У многих больных с псориазом выявляется грибковая инфекция при определенной локализации высыпаний (волосистая часть головы, область крупных складок кожи, ладони и подошвы), что должно учитываться при разработке комплексной терапии дерматоза.

Применение молекулярно-генетических исследований было рекомендовано для характеристики микробиоты как здоровой, так и пораженной кожи. На сегодняшний день данные рРНК используются для идентификации видов, связанных с грибковыми дерматозами и разработаны диагностические тесты на основе ПЦР [4, 24]. Грибковые микроорганизмы, включая Candida albicans и Malassezia furfur могут вызывать появление псориатических очагов, причем проведенные исследования убедительно доказали значительное увеличение указанных грибов по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,001$).

L.C.Paulino et al. [24] провели исследование, заключающееся в использовании молекулярных методов для идентификации видов грибковой инфекции у больных псориазом. У каждого больного псориазом было исследовано по крайней мере три образца кожи, включая и не пораженную. Образцы были получены в чистой комнате без ДНК путем протирания кожи двумя стерильными ватными тампонами, смоченных в растворе ST. Головка каждого тампона асептически отрезалась от ручки, помещалась в микроцентрифужную пробирку, содержащую 100 мкл раствора ST, центрифугировалась в течение 5 минут, а затем удалялась. Для выявления возможного заражения были приготовлены отрицательные контроли с использованием ватных тампонов в растворе ST без какого-либо контакта с кожей, которые затем подвергались вышеуказанным процедурам. Каждый из продуктов ПЦР, полученных с использованием праймеров или праймеров, специфичных для Malassezia, был вырезан из гелей трис-ацетат-ЭДТА-агарозы и очищен с помощью набора для экстракции из гелей QIAGEN в соответствии с инструкциями производителя.

Первоначально, с использованием универсальных праймеров для идентификации грибковой 18SpДНК из образцов кожи больного псориазом, большинство исследователей, по-видимому, представляли род Malassezia. Этот род был описан как часть комменсальной микробиоты кожи, хотя имеются данные о частой регистрации Malassezia при других дерматозах (себорейный дерматит, атопический дерматит, фолликулиты, псориаз) [23]. Было указано, что у больных псориазом имеются сывороточные антитела к белкам Malassezia и индуцированным Malassezia furfur, Th1-связанным цитокинам в мононуклеарах периферической крови [15]. Malassrzia furfur может проникать в культивированные кератиноциты человека, модулировать синтез провоспалительных и иммуномодулирующих цитокинов и влиять на экспрессию белков, особенно тех, которые связаны с миграцией и пролиферацией клеток, потенциально усиливая воспаление [5, 11, 13].

Chadeganipour M. et al. [16] провели за период 2016–2019 гг. обследование 289 больных псориазом. Для фенотипической идентификации клинических изолятов использовались методы прямой микроскопии с гидроксидом калия (КОН 10 %), посева, гидролиза мочевиной, теста перфорации волос и роста на питательных средах (рисовые зерна). Для молекулярной идентификации видов рода Candida и рода Malassezia использовались ПЦР и ПЦР-секвенирование. Авторами у 46 из 289 (15,9 %) больных псориазом были выделены грибковые инфекции. Возбудителями грибковых инфекций были дерматофиты (54,3 %), Candida spp. (19,5 %), Malassezia spp. (15,2 %), Aspergillus spp. (6,5 %) и Fusarium spp. (4,3 %). Среди Malassezia и Candida наиболее распространенными были M.restricta (10,8 %) и C.glabrata (8,7 %), соответственно.

Целью настоящего исследования являлось проведение молекулярно-генетических исследований (ПЦР-диагностика) грибковой инфекции у больных псориазом в сопоставлении с классическими методами.

Под нашим наблюдением находилось 120 больных псориазом (мужчин – 75, женщин – 45) в возрасте от 19 до 45 лет. Давность заболевания колебалась от 3 месяцев и более 10 лет. Были выделены следующие клинические формы псориаза: вульгарная – у 54 (45 %); экссудативная – у 22 (18,3 %); эритродермическая – у 10 (8,4 %); артропатическая – у 34 (28,3 %) больных. В исследования были включены только те пациенты, которые не использовали какие-либо местные или системные антимикотические средства в течение последних 2 месяцев.

Критерии включения в исследование:

Патологоанатомическое подтверждение псориаза различных форм и различной локализацией очагов поражений.

Отсутствие противогрибковой терапии в течение 8 недель до начала обследования.

3. Отсутствие мытья тела в течение 48 часов до взятия биоматериала.

4. Не использование наружных кремов или мазей в течение 2 недель

5. Подписание формы информированного согласия.

Были исследованы 120 образцов клинического материала от пациентов с диагнозом псориаз. Для сравнения использованы 23 образца от здоровых людей. Все образцы исследовали тремя методами: ПЦР, культуральным и микроскопическим. Соскобы ногтей и кожи собирали в стерильные чашки Петри для прямого микроскопического исследования и культивирования. Для микроскопии соскобов кожи и ногтей использовали 10 % и 20 % растворы гидроксида калия (КОН). Для культивирования использовали декстрозный агар Сабуро и инкубировали при температуре 30°. Культуры непрерывно исследовали на предмет роста грибка в течение 4 недель. Сравнительный анализ показал, что чувствительность ПЦР составила 98,5 % и превзошла этот же показатель культурального и микроскопического методов на 11,5 % и 19,2 %, соответственно. При этом показатель специфичности ПЦР составил 99,3 %, что на 10,9 % и 19,7 % выше значений культурального и микроскопического методов. Полученные результаты демонстрируют преимущества ПЦР в сравнении с регламентированными лабораторными методами диагностики.

Пример №. Результат проведения ПЦР на дерматофитии (24.02.2025г.)

Больная Ж.Д. 22 года (амб.карта № 9885). Диагноз: псориаз.

Результаты анализа:

– Microsporum spp – отрицательно
– Trichophyton rubrum – (обнаружен 25,0)
– Trichophyton mentagrophytes – отрицательно
– Trichophyton tonsurans – отрицательно
– Trichophyton schoenleinii – отрицательно
– Trichophyton spp. – отрицательно

Пример № 2. Результат проведения ПЦР с набором «МикозоСкрин» (20.09.2025г.). Больная А.О. 19 лет. (амб.карта № 53566). Диагноз: псориаз.

Результаты анализа:

Candida guilliermondii – отрицательный
Candida albicans – отрицательный
C.krusei – отрицательный
Sacchromycescerevisiae – positive (2.9 lg)
Candida auris – отрицательный
Candida tropicalis – отрицательный
Candida lusitaniae – отрицательный
Candida famata – отрицательный
Candida dubliniensis – отрицательный
Candida glabrata – отрицательный
Candida parapsilosis – отрицательный
Malassezia spp. – positive (4.2 lg)
Malassezia furfur – positive (4.2 lg)
Candida kefyr – отрицательный

Как видно из представленных анализов у больных псориазом с различной локализации выделяются определенные дерматофитные или дрожжевые грибы, которые способны оказывать провоцирующее действие на общий псориатический процесс. Эти выводы подтверждаются, имеющимися литературными данными [11, 14, 17, 18]. Наши результаты свидетельствуют о том, что грибковые патогены, в частности, дерматофиты могут играть важную роль в патогенезе псориаза. Кроме того, учитывая высокую частоту колонизации дрожжевыми грибами клинических образцов пациентов с псориазом, одновременное применение противовоспалительных и противогрибковых препаратов может представлять собой эффективный терапевтический подход для более эффективного лечения больных псориазом. Для оценки частоты грибковых заболеваний у больных псориазом следует проводить микологические исследования возможными лабораторными методами.

За последнее десятилетие связь между воспалительными заболеваниями кожи и микробиомом получает все большее признание. Предполагается, что дисбаланс между типами естественной микрофлоры кожи и слизистых оболочек может ускорять начало заболевания у уязвимых хозяев, таких как пациенты с аутоиммунными заболеваниями [10, 15]. Различные микроорганизмы, включая грибки, вирусы и бактерии, могут играть роль суперантигенов (SAgs), которые запускают специфические Т-клетки и инициируют, усиливают и продлевают хроническое воспаление при кожных заболеваниях [18]. Например, было доказано, что Staphylococcus aureus колонизирует кожу при псориазе и атопическом дерматите. Подобно бактериям, многие грибы также были признаны способствующими развитию лимфоидной ткани, связанной с кожей. Виды Candida являются важной частью микрофлоры человека, обычно колонизируя слизистые оболочки мочеполовых и гастроэзофагальных трактов и кожу. Они вызывают инфекцию у пациентов с ослабленной иммунной системой. Несмотря на то, что значительная роль микроорганизмов в патогенезе воспалительных заболеваний кожи была тщательно проанализирована, эта связь была упущена из виду в случае грибов. Чрезмерный рост видов Candida был обнаружен на коже пациентов с воспалительными заболеваниями кожи, такими как псориаз и атопический дерматит. Было доказано, что штаммы Candida, в основном поверхностные белки Candida albicans, имеют суперантигеноподобное последствие после активации поликлональных Т-клеток и неконтролируемого высвобождения провоспалительных цитокинов [18, 23].

Возникновение онихомикоза у пациентов с псориазом является спорным и колеблется от 10 % до 56 %. Возможным объяснением является то, что патологические изменения ногтей при псориазе, такие как гиперкератоз, точечное поражение и онихолизис, сложно отличить клинически от онихомикоза, а точная оценка зависит от микологических тестов. Высокая распространенность онихомикоза среди пациентов с псориазом может быть связана с аномальным капиллярным звеном в псориатических ногтях, что повреждает иммунную защиту, обычно обеспечиваемую неповрежденным гипонихием и с использованием иммунодепрессантов среди больных псориазом. С другой стороны, более быстрое обновление ногтей у больных псориазом может быть отмечено как значимый защитный механизм против грибковой инфекции [9].

Роль Malassezia при псориазе до конца не определена, однако ряд исследований свызывают эти липофильные дрожжи с развитием псориатического процесса. Род Malassezia, являющийся нормальной частью кожной флоры, ассоциируется со многими дерматологическими заболеваниями. Общепринято, что Pityriasis versicolor и Malassezia folliculitis вызываются дрожжами Malassezia. В случаях себорейного дерматита и перхоти причинная роль Malassezia доказана, хотя участие отдельных видов все еще уточняется.

Все типы Malassezia имеют морфологические особенности, позволяющие отличить их от других дрожжей [10]. Malassezia квалифицированы на 7 видов: M.globosa, M.restricta, M.jbtusa, M.slooffiae, M.sympoidialis, M.furfur и независимый от липидов M.pachydermatis. Впоследствии были выделены еще два новых вида: M.dermatis (атопический дерматит) и M.equi (с кожи здоровых лошадей). Ранее для рода Malassezia использовались два вида – Malassezia ovale и Malassezia orbiculare, в настоящее время их принято обозначать M.globosa и M.restricta.

Случаи псориаза, имеющие наибольшую связь с этими дрожжами – это формы с тенденцией к поражению волосистой части головы. Таким образом, терапевтический ответ псориаза волосистой части головы на кетоконазол и обнаружение M.restricta в случаях псориаза волосистой части головы подтверждают данную гипотезу. Faergemann et al. [20] показали, что у пациентов с псориазом волосистой части головы, получавших итраконазол перед лечением кальципотриолом для снижения количества Malassezia, значительно уменьшалось раздражение, вызванное калицотриолом. Также недавно было заявлено, что дрожжи Malassezia могут играть роль в развитии псориаза головки полового члена и каплевидного псориаза.

Клинически поражения при псориазе в некоторых случаях могут напоминать себорейный дерматит, что дает основание использовать термин «себопсориаз» [6, 7, 9]. С другой стороны, отмечено, что себорейный дерматит лица у больных псориазом, получавших ПУВА-терапию, встре-

чался чаще, чем у других пациентов, получавших то же лечение. У больных псориазом выявляются иммунологические реакции как на дрожжи Malassezia, так и на белки, выделенные из них; Т-клетки, реагирующие на дрожжи, были выделены из очагов поражений.

Kanda N. et al. [23] обнаружили, что дрожжи Malassezia индуцируют продукцию цитокинов, хемокинов и простагландина Е, связанных как с Th1-, так и с Th2-ответом, в мононуклеарных клетках периферической крови больных псориазом и атопическим дерматитом.

В одном исследовании биоптатов кожи больных псориазом с положительными и отрицательными результатами по Malassezia было показано, что при положительных результатах наблюдается повышенная экспрессия TGF-β1, цепей интегрина в кератиноцитах через механизм, зависимый от АР-1; таким образом, Malassezia может способствовать гиперпродукции молекул, участвующих в миграции клеток и гиперпролиферации [13]. Вероятно, Malassezia также играет роль в феномене Кебнера при псориазе за счет хемотаксиса полиморфноядерных лейкоцитов [15].

В наших исследованиях была выявлена достоверная разница между исследуемой и контрольной группами по степени инфестации кожи туловища дрожжами Malassezia ($p < 0,001$) по сравнению с волосистой частью головы. Частота выявления Malassezia restricta на нормальной, но не на псориатической коже, показала, что кожа при псориазе является неблагоприятной средой для обычных видов Malassezia. Возможно, с началом псориаза и изменением кожных условий изменяются и виды Malassezia и тип патологических реакций, что было подтверждено в исследованиях A.K.Gupta et al. [21].

В заключении, мы рекомендуем проведение исследований с большим числом наблюдений, включающих определение видов Malassezia и оценку антител к Malassezia у больных псориазом, а также сравнительное изучение влияния противогрибковых препаратов и стандартной терапии псориаза волосистой части головы. Наличие микотической инфекции, по-видимому, обуславливает характер псориатический проявлений и способствуют развитию изоморфной реакции Кебнера. При выявлении грибковой инфекции у больных псориазом необходимо использование как системной, так и топической антимикотической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакулев А.Л., Самцов А.В. Современные проблемы псориатической болезни. Вестн дерматол. 2022;2:42-52.
2. Довжанский С.И., Утц С.Р. Псориаз или псориатическая болезнь. Саратов. 1992. 174с.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: Фолиант. 2008. 345с.
4. Кобякова М.В., Исламгалиева Л.А., Хамитов Р.Н., Титова А.А. Метод полимеразной цепной реакции в лабораторной диагностике зооантропонозной трихофитии. Мат.VI Национального Конгресса. Казань. 2021. с.40.
5. Котрехова Л.П., Васильева Н.В., Разнатовский К.И. Клинико-лабораторные предикторы микозов кожи, обусловленных Malassezia spp. Клин дерматол венерол. 2011;4:79-83.
6. Круглова Л.С., Бакулев А.Л., Коротаева Т.В., Лила А.М. Псориаз. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2022. 328с.
7. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Тузанкина И.Н. Псориатическая болезнь. Екатеринбург. 2002. 193с.
8. Пинегин Б.В., Иванов О.Л., Пинегин В.Б. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза. Росс журн кож вен бол. 2013;3:19-25.
9. Рахматов А.Б. Псориатическая болезнь. Ташкент. 2019. 238с.
10. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. Москва: БИНОМ. 2008. 480с.
11. Aleem D, Tohid H. Pro-inflammatory cytokines, biomarkers, genetics and the immune system: a mechanistic approach of depression and psoriasis. Rev Colomb Psiquatr. 2018;47(3):177-186.
12. Armstrong A, Bukhalo M, Blauvelt A. A clinicans guide to the diagnosis and treatment of candidiasis in patients with psoriasis. Amer J Clin Dermatol. 2016;17:329-336.
13. Barani A, Paoletti I, Ruocco E, Tufano MA. A possible role of Malassezia furfur in psoriasis: modulation of TGF-β1, integrin expression in human keratinocytes and in the skin of psoriasis-affected patients. J Cutan Pathol. 2004;31(1):35-42.
14. Bruno M, Davidson L, Koenen H, Reek J. Immunological effects of Anti-IL-17/12/23 therapy in patients with psoriasis complicated by Candida infections. J Invest Dermatol. 2022;142:2929-2939.
15. Bunse T, Mahrie G, Soluble S. Pityrosporum-derived chemoattractant for polymorphonuclear leucytes of psoriatic patients. Acta Dermatol Venereol. 1996;76(1):10-12.
16. Chadeganipour M, Shadzi Sh, Mohammadi R. Fungal infections among psoriatic patients: etiologic agents, comorbidities, and vulnerable population. Aumoimmune Dis. 2021;ID 1174748.
17. Chandra Sh, Srinivas R, Dawson T, Common J. Cutaneous Malassezia: commensal, pathogen or protector. Front Cell Infec Microbiology. 2021;10:614446.

18. Dermatomycoses and inflammation: the adaptive balance between pathogen and host immune system. Eur J Dermatol. 2014;24(5):507-512.
19. Diotallevi F, Campanati A, Radi G, Offidani A. Scalp psoriasis and Malassezia: from pathogenesis to treatment. Dermatol Ther. 2023;36(1):e15890.
20. Faergemann J, Diehl U, Bergfelt L, Brodd A. Scalp psoriasis: synergy between the Malassezia yeast and slight irritation due to calcipotriol. Acta Dermatol Venereol. 2003;83(6):438-441.
21. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Dawson TL. Skin diseases associated with Malassezia species. J Amer Acad Dermatol. 2004;51(5):785-798.
22. Gupta AK, Versteeg SG, Fungal infections in psoriasis: the role of Candida albicans and Malassezia. J Cut Med Surg. 2017;21(6):525-531.
23. Kanda N, Tani K, Enomoto U, Nakai K. The skin fungus-induced Th1- and Th2-related cytokines, chemokine and prostaglandin E production in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. Clin Exp Allergy. 2002;32:1243-1250.
24. Paulino LC, Tseng Ch, Strobewr BE, Blaser M. Molecular analysis of fungal microbiota in samples from healthy human skin and psoriatic lesions. J Clin Microbiology. 2006;44(8):2933-2941.
25. Radaschin D, Iancu A, Ionescu A, Gurau G. Comparative analysis of the cutaneous microbiome in psoriasis patients and healthy individuals insights into microbial dysbiosis: final results. Int J Mol Sci. 2024;25:10583.
26. Sepani S, Riahi-Zanjani B, Ghorani-Azam A. The role of candida in the pathogenesis of psoriasis vulgaris: a systemic literature review. Rev Clin Med. 2016;3(3):122-127.

УДК: 616.5-003.829.85-07-036(575.172)

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ВИТИЛИГО В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН

[1,2]ЖАНАБАЕВА Г.У., [3]АХМЕДЖАНОВА З.И.

1Медицинский институт Каракалпакстана
2Каракалпакский Республиканский территориальный филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии, г. Нукус, Каракалпакстан;
3 Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, г. Ташкент, Узбекистан

XULOSA

QORAQALPOG‘ISTON RESPUBLIKASIDA VITILIGONING KLINIK KECHISH XUSUSIYATLARI

[1,2] Janabayeva G.U., [3] Axmedjanova Z.I.

Maqolada Qoraqalpog‘iston Respublikasida (QR) yashovchi segmentar va nosegmentar vitiligoli bemorlar shaxsiy klinik kuzatuvlari va qiyosiy tahlili keltirilgan.

Kalit so’zlar: Vitiligo, Qoraqalpog’iston Respublikasi, klinik shakllari, yoshi, jinsi.

SUMMARY

CLINICAL FEATURES OF VITILIGO IN THE REPUBLIC OF KARAKALPAKSTAN

[1,2]Zhanabaeva G.U., [3]Akhmedzhanova Z.I.

The article presents our own clinical observations and a comparative analysis of patients with segmental and non-segmental vitiligo living in the Republic of Karakalpakstan (RK).

Keywords: Vitiligo, Republic of Karakalpakstan, clinical forms, age, gender

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ВИТИЛИГО В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН

[1,2]Жанабаева Г.У., [3]Ахмеджанова З.И.

В статье представлены собственные клинические наблюдения и сравнительный анализ пациентов с сегментарным и несегментарным витилиго, проживающих в Республике Каракалпакстан (РК).

Ключевые слова: Витилиго, Республика Каракалпакстан, клинические формы, возраст, пол.

Витилиго – приобретенное заболевание, характеризуемое появлением на коже четко отграниченных депигментированных пятен белого или молочно-белого цвета различных размеров и формы, с тенденцией к увеличению с течением времени. В мире распространенность витилиго среди населения составляет 0,5–2 % оно встречается в разных возрастных группах у людей с любым типом кожи, вне зависимости от пола и цвета кожи [1, 3, 11].

Рост заболеваемости витилиго среди детей, молодежи и лиц трудоспособного возраста придает этому заболеванию существенное социальное значение.

Этиология и патогенез витилиго до конца не изучены. В основе развития депигментации лежат деструкция или полное исчезновение пигментных клеток- меланоцитов в коже.

В настоящее время наиболее признанными теориями возникновения витилиго являются нейрогенная, эндокринная и иммунная, а также теория самодеструкции меланоцитов. Несколько внешних раздражителей, таких как травма, токсичные химические вещества, ультрафиолетовое излучение и инфекция, могут вызывать окислительный стресс, приводящий к чрезмерному образованию активных форм кислорода, аутоиммунным реакциям и гибели меланоцитов [7,12].

Цель исследования. Изучить клинические особенности течения сегментарного и несегментарного типов витилиго у пациентов, проживающих в РК.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились96пациентов с витилиго в возрасте от 18 до 75 лет, из них 50 (52,2 %) мужчины и 46 (47,8 %) женщин. Клиническая классификация витилиго проводилась согласно классификации M.Kogaи T. Tango [9]. Проведен анализ возраста, начала заболевания, длительности течения, провоцирующих факторов, клинический дерматологический осмотр с оценкой локализации и распространённости очагов поражения и сопутствующая патология.

Методы статистической обработки. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов описательной статистики. Результаты представлены в виде абсолютных значений и процентных соотношений.

Результаты. Установлено, что несегментарный тип витилиго встречался значительно чаще (82,4 %), чем сегментарный (17,6 %). (Табл.1). Соотношение несегментарного к сегментарному типу составило 4,6 : 1. У женщин витилиго чаще встречалось в возрасте от 18 - 25 лет, тогда как у мужчин – в возрасте 26- 45 лет (табл. 2).

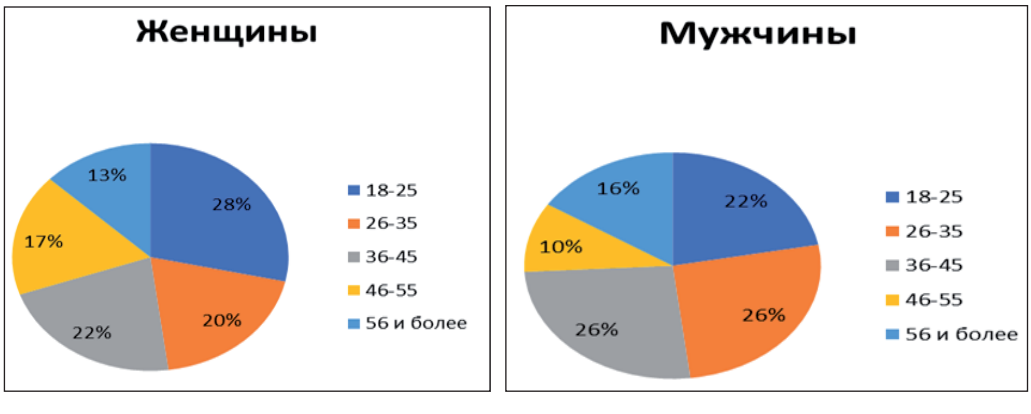
Таблица 1

Распределение пациентов по типу витилиго (согласно классификации M. Koga и T. Tango)

Тип витилиго	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс	%	абс	%	%	абс
Сегментарная форма	9	9,3	8	8,3	17	17,6
Несегментарная форма Подтипы:	41	42,8	38	39,6	79	82,4
Акрофасциальная ф	28	29,2	22	22,9	50	52,1
Генерализованная ф	8	8,3	10	10,4	18	18,7
Фокальная ф	5	5,3	6	6,3	11	11,6
Всего	50	52,1	46	47,9	96	100

Таблица 2

Распределение пациентов по полу и возрастов



У 11 (11 %) пациентов длительность заболевания составила < 1 года, у 41 (43 %) – от 1 года до 5 лет, у 34 (36 %) – от 6 до 10 лет, у 10 (10 %) – > 11 лет.

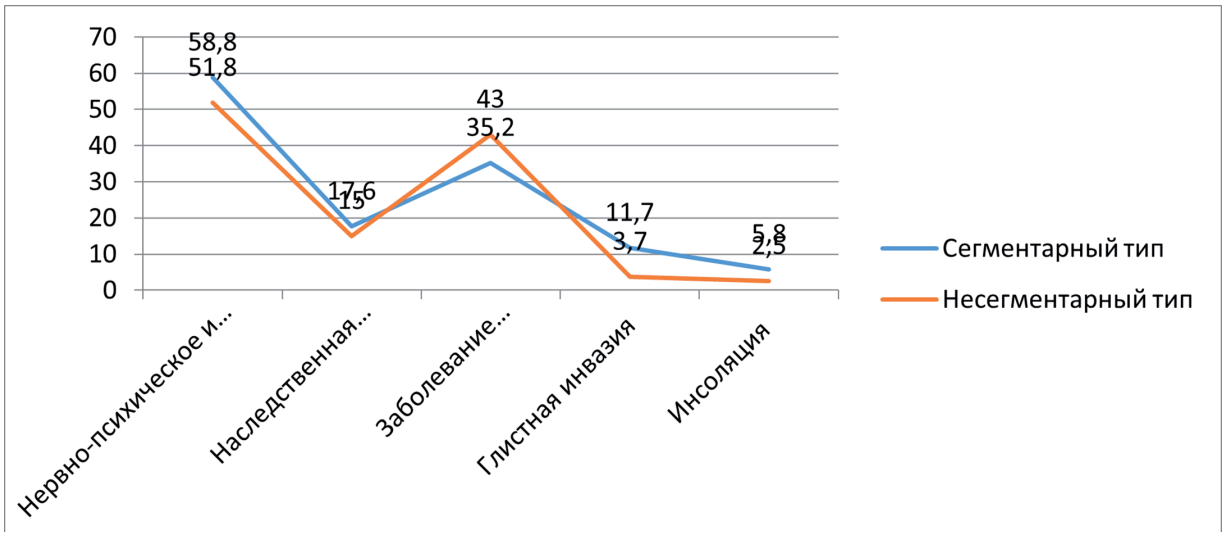
Анализ анамнестических данных показал, что 65,6 % пациентов указали факторы, которые, по их мнению, могли спровоцировать начало заболевания, остальные 34,4 % пациента не смогли назвать причину начала заболевания.

К числу факторов, оказывающих существенное влияние на развитие витилиго, относятся стрессовые состояния и перенесенные инфекционные заболевания, хронические болезни внутренних органов, интоксикации, контактирование кожи с некоторыми синтетическими тканями, физическая травма.

Пациенты с несегментарным типом витилиго начало заболевания чаще связывали с нервно-психическим и эмоциональным перенапряжением (51,8 % случаев), наследственнаяотягощенность(развития заболевания у нескольких близких родственников в семье) обнаружена у 15 % пациентов, наличие заболеваний внутренних органовв 43 %, глистная инвазия выявлена в 3,7 %. При сегментарном типе витилиго частая связь начала заболевания с нервно-психическим и эмоциональным перенапряжением установлена в 58,8 %, наследственная отягощенность выявлена в 17,8 %. Заболевания внутренних органов установлена в 35,2 %, глистная инвазия выявлена в 11,7 % (табл. 3).

Таблица 3.

Провоцирующие факторы витилиго по данным анамнеза у пациентов с сегментарным и несегментарным типами заболевания



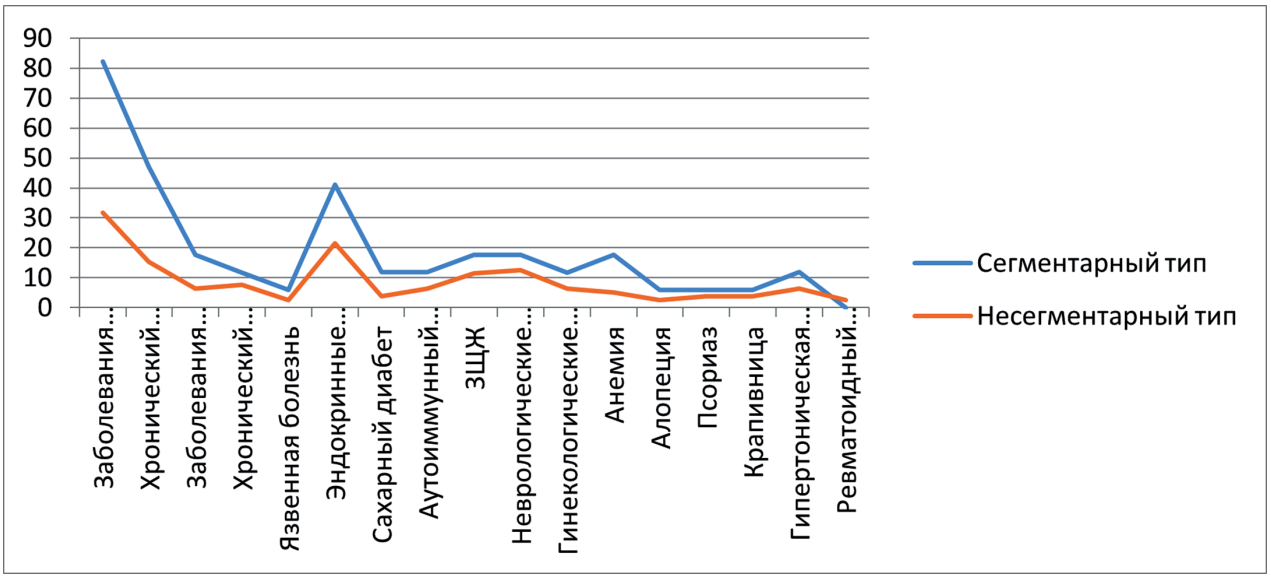
Полное клиническое излечение больных невозможно без устранения сопутствующих патологий. Некоторые зарубежные авторы рассматривают витилиго как «кожный маркер внутренней болезни».Так, у больных витилиго высока частота патологий печени: поражения паренхимы печени с синдромом холестаза, снижение дезинтоксикационной функции печени [3,8].

При тщательном клинико-лабораторном и инструментальном обследовании больных и консультации их врачами смежных специальностей выявлено, что наибольшее количество сопутствующих заболеваний приходилось на заболевания желудочно-кишечного тракта, из которых преобладающими были хронический холецистит и заболевания печени(гепатиты). Следующей по частоте были заболевания эндокринной системы: заболевания щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит и сахарный диабет(21,5 %). (табл. 4).

Необходимо отметить, что частота их встречаемости зависела от типа заболевания.Патологию желудочно-кишечного тракта чаще выявляли у больных сегментарным типом витилиго (82,3 %) по сравнению с несегментарным типом витилиго (31,6 %). Заболевания эндокринной системы также преобладали при сегментарном типе (41 %) Неврологические заболевания также чаще встречались при сегментарном типе витилиго, чем при несегментарном, –17,6 % и 12,6 % соответственно. Гинекологические заболевания выявлены у 11,7 % при сегментарном и у 6, 3 % при несегментарном. Гипертоническая болезнь выявлена у 11,7 % при сегментарном и у 6,3 % при несегментарном. Витилиго часто ассоциировано с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреоидит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориаз и др [1]. Псориаз и крапивница преобладали при несегментарном типе (3,7 %). Аллопеция и ревматоидный артрит выявлена больше при несегментарном типе.

Таблица 4

Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с сегментарным и несегментарным типами витилиго



Примечание. За 100 % принято 17 пациентов с сегментарным типом и 79 пациентов с несегментарным типом витилиго.

Анализ расположения очаговвыявил, что для сегментарного типа витилиго более характерно расположение очагов поражения на лице (47 %), тогда как при несегментарном типе заболевания очаги поражения локализовались чаще на туловище (30,3 %) и конечностях (32,8 %) (табл. 5).

Таблица 5.

Локализация очагов поражения у больных витилиго

Локализация элементов поражения	Сегментарный тип (n = 17)		Несегментарный тип (n = 79)	
	количество элементов	%	количество элементов	%
Волосистая часть головы	1	5,8	3	3,7
Лицо	8	47	12	15,1
Шея	1	5,8	6	7,5
Туловище	5	29,4	24	30,3
Верхние конечности	4	23,5	12	15,1
Нижние конечности	2	11,7	14	17,7

Примечание. За 100 % принято 17 пациентов с сегментарным типом и 79 пациентов с несегментарным типом витилиго.

Обсуждение. Проведённое исследование позволило выявить особенности клинического течения витилиго у пациентов, проживающих в Республике Каракалпакстан, а также установить различия между сегментарным и несегментарным типами заболевания. Полученные данные в целом согласуются с результатами ранее опубликованных исследований, однако имеют ряд региональных и клинических особенностей.

В обследованной группе преобладал несегментарный тип витилиго (82,4 %), что соответствует данным большинства авторов, указывающих на доминирование данной формы заболевания в общей структуре витилиго. Соотношение несегментарного и сегментарного типов (4, 6:1) сопоставимо с результатами клинических исследований, проведённых в других странах [5, 9].

Анализ возрастно-половых характеристик показал, что у женщин витилиго чаще встречалось в более молодом возрасте (18–25 лет), тогда как у мужчин пик заболеваемости приходился на возраст 26–45 лет. Подобные различия могут быть связаны с гормональными факторами, особенностями психоэмоционального реагирования и различной частотой воздействия стрессовых факторов, что также отмечается в ряде зарубежных и отечественных публикаций [2, 4, 13].

Особое внимание заслуживает роль провоцирующих факторов. В нашем исследовании большинство пациентов связывали начало заболевания с нервно-психическим и эмоциональным перенапряжением, что подтверждает значимость стрессового фактора в патогенезе витилиго. Это согласуется с современными представлениями о роли нейроиммунных механизмов, окислительного стресса и аутоиммунных реакций в повреждении меланоцитов [7, 10]. Наследственная отягощённость выявлялась у определенного числа пациентов, что подтверждает мультифакториальный характер заболевания [5].

Сравнительный анализ сегментарного и несегментарного типов витилиго показал различия в характере сопутствующей патологии. У пациентов с сегментарным типом чаще выявлялись заболевания желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы. Данные литературы указывают на возможную связь витилиго с нарушением функций печени, щитовидной железы и другими аутоиммунными состояниями, что позволяет рассматривать витилиго как потенциальный кожный маркер системных нарушений [3, 8].

Анализ локализации очагов поражения показал, что при сегментарном типе витилиго очаги чаще располагались на лице, тогда как при несегментарном типе преобладало поражение туловища и конечностей. Эти данные соответствуют классическим клиническим характеристикам сегментарного витилиго, для которого характерно ограниченное, нередко одностороннее распределение очаговпоражения [6, 9].

Таким образом, выявленные различия между сегментарным и несегментарным типами витилиго подчёркивают необходимость дифференцированного клинического подхода к пациентам с учётом типа заболевания, провоцирующих факторов и структуры сопутствующей патологии, что согласуется с современными представлениями о патогенезе и клиническом течении витилиго. Комплексная оценка клинических проявлений витилиго позволяет оптимизировать тактику обследования, лечения и диспансерного наблюдения пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Петунина В.В., Паршина О.П., Рахимова Э.Р., Шилов Б.В. Молекулярно-генетические теории механизма патогенеза витилиго. РМЖ. 2024;7:41-44.
2. Сабиров У.Ю., Якубова А.С., Арифов С.С. Клинические особенности течения сегментарной и несегментарной формы витилиго. Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(6):140-144.
3. Шукуров И.Б., Яхшиева М.Ф. Изучение распространенности и медико-социальные аспекты витилиго в Бухарской области // Universum: медицина и фармакология : электрон. научн. журн. 2021. 2(75). URL: https://7universum.com/ru/med/archive/item/11265
4. Bang JS, Lee JW, Kim TH et al. Comparative clinical study of segmental and nonsegmental vitiligo. Kor J Dermatol. 2000;38(4):1037-1044. Sang Ho Oh, Seung□Kyung Hann, Classification and Clinical Features of Vitiligo, Vitiligo, 10.1002/9781118937303.ch6, (33-47), (2018).
5. Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, Mossalayi D, Gauthier Y, Bouchtnei S, Cario-André M, Seneschal J, Boralevi F, Jouary T, Taieb A. Multivariate analysis of factors associated with early-onset segmental and nonsegmental vitiligo: a prospective observational study of 213 patients. Br J Dermatol. 2011 Jul;165(1):44-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10311.x. Epub 2011 Jun 2. PMID: 21410675.
6. Zhu MC, Ma HY, Zhan Z, et al. Detection of autoantibodies and transplantation of cultured autologous melanocytes for the treatment of vitiligo. Exp Ther Med. 2017;13:23-28. https://doi.org/10.3892/etm.2016.3949.
7. Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. Annu Rev Immunol. 2020 Apr 26;38:621-648. doi: 10.1146/annurev-immunol-100919-023531. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32017656
8. Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Autoimmune aspects of vitiligo. Autoimmunity. 2001;34(1):65-77. https://doi.org/10.3109/08916930108994127
9. Koga M, Tango T. Clinical features and course of type A and type B vitiligo. Br J Dermatol. 1988 Feb;118(2):223-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.1988.tb01778.x. PMID: 3348967.
10. Mitra S, De Sarkar S, Pradhan A, Pati AK, Pradhan R, Mondal D, Sen S, Ghosh A, Chatterjee S, Chatterjee M. Levels of oxidative damage and proinflammatory cytokines are enhanced in patients with active vitiligo. Free Radic Res. 2017 Dec;51(11-12):986-994. doi: 10.1080/10715762.2017.1402303. PMID: 29182456.
11. Hu Z, Wang T. Beyond skin white spots: Vitiligo and associated comorbidities. Front Med (Lausanne). 2023 Feb 23;10:1072837. doi: 10.3389/fmed.2023.1072837. PMID: 36910477; PMCID: PMC9995999.

12. Chen J, Li S, Li C. Mechanisms of melanocyte death in vitiligo. Med Res Rev. 2021 Mar;41(2):1138-1166. doi: 10.1002/med.21754. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33200838; PMCID: PMC7983894

13. Sang Ho Oh, Seung□Kyung Hann, Classification and Clinical Features of Vitiligo, Vitiligo, 10.1002/9781118937303.ch6, (33-47), (2018). 12. SabirovU.Yu., Yakubova A.S., Arifov S.S. (2021)

УДК: 616.993.162-036

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗООНОЗНОГО КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА

Р.С.ХИКМАТОВ, А.Б.РАХМАТОВ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз и Бухарский филиал Центра

ХУЛОСА

«ЗООНОЗ ТЕРИ ЛЕЙШМАНИОЗИНИНГ КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ» МАКОЛАСИГА

Хикматов Р.С. ва Рахматов А.Б.

Зооноз тери лейшманиози билан огриган 220 нафар беморда касалликнинг клиник намоён булиши келтирилган. Уларда инкубацион давр, думбокчали элементдарнинг яраланиш муддатлари хамда утказилаётган давога жавоб булмаслиги каби фйрим хусусиятлар тавсифланган. Олинган клиник маълумотлар ушбу дерматозни даволашни такомиллаштириш имконини берувчи чукурлаштирилган клиник-иммуно-морфологик тадкикотлар утказиш учун асос булиб хизмат килади.

Калит сузлар: тери лейшманиози, клиника, диагностика, даволаш.

SUMMARY

«FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF ZOONOTIC CUTANEOUS LEISHMANIASIS»

R.S.Khikmatov, A.B.Rakhmatov

The article presents the clinical manifestations observed in 220 patients with zoonotic cutaneous leishmaniasis. Among them, certain features related to the incubation period, the timing of ulceration of tuberculum elements, and the lack of response to ongoing treatment are descreibed. The obtained clinical data serve as a basis for conducting in-depth clinical and immunomorphological studies, which will allow improvement of the treatment of the dermatological condition under consideration.

Key words: cutaneous leishmaniasis, clinical presentation, diagnosis, treatment.

РЕЗЮМЕ

«ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗООНОЗНОГО КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА»

Хикматова Р.С. и Рахматова А.Б

В статье приведены клинические проявления 220 больных зоонозным кожным лейшманиозом, среди которых описаны некоторые особенности по инкубационному периоду, срокам изъязвлению бугорковых элементов и отсутствию ответа на проводимое лечение. Полученные клинические данные являются основой проведения углубленных клинико-иммуно-морфологических исследований, что позволит усовершенствовать лечение рассматриваемого дерматоза.

Ключевые слова: кожный лейшманиоз, клиника, диагностика, лечение.

Согласно данным ВОЗ, в мире насчитывается более 15 млн больных кожным лейшманиозом, при этом ежегодно регистрируются свыше 800 тыс. свежих случаев заболевания [27, 33]. Следует отметить, что в зонах повышенного риска возникновения кожного лейшманиоза проживает более 400 млн человек [2, 7, 8, 11, 18, 19, 20].

Лейшманиозы – это группа паразитарных природно-очаговых, в основном зоонозных, трансмиссивных заболеваний, распространенных в тропических и субтропических странах, вызываются паразитирующими простейшими рода Leishmania, которые передаются человеку через укусы москитов [6, 10, 13, 14, 22].

Под названием кожного лейшманиоза необходимо понимать заболевание, вызываемое лейшманиями (Leishmania tropica) и проявляющееся преимущественно в поражениях кожи при отсутствии глубоких изменений со стороны внутренних органов. Кожный лейшманиоз характеризуется полиморфизмом клинических проявлений дерматоза, когда могут встречаться как класси-

ческие, так и атипичные формы заболевания, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику болезни [1, 3, 9, 16, 21, 23, 25].

Одной из наиболее актуальных и сложных для решения проблем дерматологии является кожный лейшманиоз, который является эндемичным для определенных регионов Узбекистана (Бухарская, Сурхандарьинская, Кашкадарьинская области), имеет особые эпидемиологические особенности и, самое главное, отсутствие эффективных методов терапии [2, 15, 16, 22]. На территории Узбекистана регистрируется зоонозный (наиболее часто встречающийся) и городской типы кожного лейшманиоза, причем последний встречается в определенных населенных пунктах, а именно, в г.Шахризябсе, Зааминском районе Джизакской области. Приведенные данные свидетельствуют об изменениях, произошедших в резервуарах и переносчиках возбудителя кожного лейшманиоза [13, 14, 17].

Клиническая картина кожного лейшманиоза весьма типична и в своих классических проявлениях не вызывает особых затруднений в плане постановки диагноза. Клинические проявления кожного лейшманиоза весьма специфичны, так как на местах укусов москитов через определенное время появляются бугорковые элементы различного количества, причем не все элементы подвергаются изъязвлению. Важным патогенетическим и клиническим факторами при кожном лейшманиозе является вовлечение лимфатической системы организма, когда могут выявляться одиночные явления лимфаденита, наряду с лимфангитом, обуславливающий появление специфических симптомов по типу «шнура» и «четок» [2, 11, 19, 23, 31].

Как и при других дерматоза, для кожного лейшманиоза характерен патоморфоз (качественное и количественное изменение фенотипических проявлений заболевания), который нередко приводит к диагностическим ошибкам и больные вовремя не получают соответствующего лечения [1, 3, 4, 24, 32].

В настоящее время является актуальной проблема диагностики кожного лейшманиоза, так как не во всех случаях при проведении микроскопических методов удается выявить возбудителя заболевания (лейшмании), тем более, когда заболевание находится в бугорковой стадии своего развития. В этих случаях весьма инновационным подходом является применение ПЦР-диагностики (Leishmania spp., major, donovani и др.), которая находит свое широкое применение во многих эндемичных странах по кожному лейшманиозу [15, 26, 28, 30]. Для кожного лейшманиоза выделения конкретного видового состава возбудителя позволит целенаправленно проводить противоэпидемиологические мероприятия непосредственно в эндемичных зонах кожного лейшманиоза.

В настоящее время существует и проблема, связанная с лечением кожного лейшманиоза, так как применяемые методы не во всех случаях позволяют достигать клинического эффекта, эпителизация лейшманиозных язв наступает в силу естественных сроков заживления, приводя к образованию выраженных дефектов кожи, что значительно изменяет качество жизни пациентов [5, 12, 24, 29].

Целью настоящего исследования являлось изучение клинических особенностей зоонозного кожного лейшманиоза.

Под нашим наблюдением находилось 220 больных (мужчин – 152, женщин – 68) в возрасте от 20 до 47 лет и давностью заболевания от 1 до 3 месяцев. Во всех клинических случаях диагноз кожного лейшманиоза был подтвержден микроскопическим обнаружением лейшманий (окраска по Романовскому-Гимзе) в очагах поражений, помимо того, что им проводились и ПЦР-исследования на выявление видового состава возбудителя заболевания. Необходимо указать, что микроскопический метод, применяемый при лейшманиозе, отличается своей простотой и быстротой получения результатов анализа. Данный метод основан на обнаружении амастиготовых форм в мазках, полученных путем соскоба биоматериала с очагов поражений. Недостатком данного метода является сложность обнаружения паразитов в исследуемом материале из-за малого их количества в поле зрения. Еще более усложняет диагностику атипичность морфологии паразитов. Чувствительность микроскопического метода при зоонозном кожном лейшманиозе составляет около 80–85 %, в то время при хронизации процесса – 20-25 %. Эти данные указывают на всю сложность в постановке диагноза кожного лейшманиоза, особенно при отрицательных микроскопических анализах. В этих случаях в диагностике кожного лейшманиоза неоспоримую помощь оказывают ПЦР-исследования.

Для проведения определенных противоэпидемиологических мероприятий важно было определить распределение и место жительства 220 больных зоонозным колейшманиозом, что и представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение больных кожным лейшманиозом по Бухарской области

Место жительства	Количество	%
Пешкуский район	19	8,6
Жандорский район	16	7,3
Вобкентский район	20	9,1
Ромитанский район	25	11,4
Когонский район	25	11,4
Гиждуванский район	21	9,5
Бухорский район	23	10,4
Караулбозорский район	49	22,3
Шафриканский район	10	4,5
Олотский район	12	5,5
Всего:	220	100,0

Как видно из представленной таблице, отмечается довольно ровное распределение больных кожным лейшманиозом, за исключением Караулбазарского района Бухарской области (22,3 %). Этот район является наиболее агрессивным в отношении регистрации случаев зоонозного кожного лейшманиоза.

Во всех представленных случаях заболевание начиналось с образования бугорка, преимущественно на открытых участках кожи, подвергающихся укусам москитов. Образовавшиеся бугорки имели, как правило, ярко-красный цвет и особо не беспокоили больных. У 57 из 220 больных (25,9 %) в основании указанных бугорков пальпаторно выявлялся отек окружающих тканей. В среднем бугорковые элементы существовали примерно 24,5 ± 2,7 дней, а затем в их центральной части развивался точечный некроз с образованием на поверхности бугорка темной корки. При удалении последней представлялось дно язвочки белесоватого цвета с незначительным серозным отделяемым. Так называемые лейшманиомы увеличивались в размерах за счет распада окружающего инфильтрата. Следует указать, что у части больных (у 36 из 220 – 16,4 %) бугорковые элементы не подвергались некрозу, а самостоятельно рассасывались без формирования рубцов.

На основании клинических проявлений зоонозного кожного лейшманиоза были выделены следующие формы заболевания, которые представлены в таблице 2.

Таблица 2

Разновидности зоонозного кожного лейшманиоза

Клинические формы	Количество больных	%
Лейшманиомы	36	16,4
Изъязвленные лейшманиомы	69	31,4
Изъязвленная лейшманиома с явлениями лимфаденита и лимфангита	52	23,6
Изъязвленные лейшманиомы с бугорками обсеменения	55	25,0
Металейшманиоз	8	3,6
Итого:	220	100,0

Как видно из таблицы 2, у 48,6 % больных зоонозный кожный лейшманиоз протекал с развитием периферических лимфангитов и бугорков обсеменения. Явления металейшманиоза было установлено у 3,6 % пациентов, причем во всех клинических случаях была установлена нерациональная и недостаточная терапия. Динамика клинического течения зоонозного кожного лейшманиоза находилась в определенной зависимости от локализации первичного очага. Так, при локализации лейшманием на коже лица образовавшиеся бугорки быстрее подвергались изъязвлению с образованием глубоких язв с подрытыми, фестончатыми краями (см. рис. 1). На коже туловища лейшманиозные язвы отличались довольно крупными размерами со скудным гнойным отделяемым (см. рис. 2). При локализации изъязвленных лейшманием на коже нижних конечностей (см. рис. 3) очаги поражения характеризовались крупными размерами, наличием обильного гнойного налета, во всех случаях выявлялись явления лимфангита и лимфаденита, сопровождаясь известными симптомами (симптом «четок» и др.).



Рис. 1
Очаги поражения на коже лица



Рис. 2
Очаг поражения на тыльной поверхности правой кисти



Рис. 3
Очаги поражения на тыльной поверхности левой стопы

Одной из особенностей современного течения зоонозного кожного лейшманиоза является наличие болезненности в очагах поражения различной интенсивности. Среди наблюдаемых нами 220 больных с зоонозным кожным лейшманиозом болевые ощущения были установлены у 137 (%) пациентов, хотя по имеющимся литературным данным болезненность не характерна для данного дерматоза [2, 11]. Кроме того, было обращено внимание на то, что довольно редко проявления зоонозного кожного лейшманиоза локализуются на коже туловища (у 13 из 220 больных – 5,9 %), по сравнению с имеющимися данными литературы [1, 8, 12, 16]. При проведении микробиологических исследований у 169 из 220 больных (76,8 %) выделяется бактериальная флора, в основном стафилококковая, которая значительно осложняет течение основного заболевания и данный факт необходимо учитывать при разработке наружной терапии больных зоонозным кожным лейшманиозом.

Таким образом, продолжают регистрироваться новые случаи зоонозного кожного лейшманиоза, характеризующиеся некоторыми особенностями своего клинического течения и трудностями микроскопического обнаружения возбудителя заболевания, когда ПЦР-диагностика позволяет устанавливать диагноз, наряду с эпидемиологическими и клиническими характеристиками заболевания. Преимущественная локализация проявлений заболевания напрямую указывает возможность использования наружных средств для профилактики укусов насекомых в эндемичных зонах и определенного сезона, что должно повлиять на заболеваемость зоонозным кожным лейшманиозом. Все указанные особенности клинического течения зоонозного кожного лейщманиоза необходимо учитывать при разработке патогенетической и симптоматической терапии рассматриваемого дерматоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдиева Д.Х. Клинические особенности течения кожного лейшманиоза. Мат.VIII сьезда дерматовенерологов Узбекистана. Ташкент. 2022. С.113.
2. Абидова З.М., Рахматов А.Б., Рахимов И.Р. Кожный лейшманиоз. Ташкент: Niso Poligraf. 2018. 192с.
3. Агакишев Д.Д. Эволюция клинических проявлений кожного лейшманиоза, приводящих к диагностическим ошибкам. Вестн дерматол. 2005; 3:64-65.
4. Александрова О.К., Лебедев В.В., Лыжина А.С., Дубова Л.В. Средиземноморско-Среднеазиатский лейшманиоз у пациента 17 лет. Детские инфекции. 2008; 7(3):68-71.
5. Аляви С.Ф. Клинико-экспериментальное обоснование применения мази «Лейшмицин» при зоонозном кожном лейшманиозе. Автореф.дисс… канд.мед.наук. 2000. 24 с.
6. Беренбейн Б.А., Студницин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. Руководство для врачей. Москва: Медицина. 1989.
7. Богадельников И.В., Вяльцева Ю.В., Каримов И.З., Дегтярева А.А. Лейшманиоз – сюрприз с Востока. Здоровье ребенка. 2012;3:107-109.
8. Гостроверхова И.П. Лейшманиоз кожи. Росс журн кож вен бол. 2010; 3:45-47.

Заславский Д.В., Андриенко Е.М., Александрова И.Ю., Матвеева Е.Л. Верификация лейшманиоза кожи. Вестн дерматол. 2014; 5:91–95.
9. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Ереван: Айастан. 1989. 567 с.
10. Кожевников П.В., Добротворская Н.В., Латышев Н.И. Учение о кожном лейшманиозще. Москва: Медицина. 1947. 371 с.
11. Любан Б.Л., Бекмурадова Э.Э., Хашимов Ф.Ф. Опыт лечения остро-некротизирующегося кожного лейшманиоза мазью «Leishcutan». Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2002; 3-4:68–71.
12. Понировский Е.И., Чарыев Е.Ч. Особенности ландшафтного распределения лейшманиозов в Туркменистане. Мед паразитол и паразитарн бол. 2010; 4:13–17.
13. Понировский Е.И., Кондрашин А.И., Ерохин П.И. Основные этапы и итоги изучения лейшманиозов и москитных лихорадок в Туркменистане. Мед паразитол и паразитарн бол. 2010; 4:29–33.
14. Рахматов А.Б., Ташпулатов Ш.Ш., Якубов М.А., Абдурахимов А.А. Клиническая ценность видовой идентификации лейшманий методом полимеразной цепной реакции. Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2019; 74(3):27–34.
15. Рахматов А.Б., Давуров А.М. Диагностика кожного лейшманиоза. Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2020; 4:121–123.
16. Ризаев Ж.А., Азизов Б.С., Эгамов Х.Х. Социально-гигиенические аспекты лейшманиоза кожи в современных социально-экономических условиях. Вестник Ташкентской медицинской академии. 2021; 8:136–138.
17. Родионов А.Н. Дерматокосметология. Диагностика, лечение и профилактика. Санкт-Петербург: Наука и Техника. 2011.
18. Родякин Н.Ф. Кожный лейшманимоз. Ащхабад: Ылым. 1982. 190с.
19. Рюмин Д.В. Кожный лейшманиоз. Вестн последипл мед образов. 2010; 2:42–54.
20. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. Москва: Медицина. 1995; 1:422–454.
21. Ташбаев Н.С., Мустафаев Х.М. Современная эпидемиологическая характеристика зоонозного кожного лейшманиоза в Республике Узбекистан. Ме6д паразитол и паразитарн бол. 2010; 1:34–37.
22. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К., Полано М. Дерматология. Атлас-справочник. Москва: Практика. 1999.
23. Хаддад С.М., Тищенко А.Л., Траоре С.М. О резистентных формах кожного лейшманиоза в Ливане. Вестн дерматол. 1998; 4:57–59.
24. Хаитов К.Н., Султанов А.А. Актуальное в диагностике кожного лейшманиоза. Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2024; 3:139–140.
25. Чебышев Н.В. Медицинская паразитология. Москва. 2012. 304 с.
26. Alharbi B, Ahmed M. Epidemiological Mapping of Cutaneous Leishmaniasis in Saudi Arabia: an observational descriptive study. J Epidemiol Glob Health. 2024; 14(3):1281–1288.
27. Bi K, Li X, Zhang R, Zheng X. Clinical and laboratory characterization of cutaneous leishmaniasis in Chinese migrant workers returned from Iraq. PLoS Negl Trop Dis. 2024;18(3):e0012006.
28. Blum G, Desjeux P, Schwarz E. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travelers. J Antimicrob Chemother. 2004; 53:158–166.
29. Conde L, Maciel G, de Assis GM, Nico D. Humoral response in Leishmaniasis. Front Cell Infec MIcrobiol. 2022; 12:1063291.
30. De Vries HJC, Schallig HD. Cutaneous Leishmaniasis: a 2022 updated narrative review into diagnosis and management developments. Amer J Clin Dermatol. 2022; 23(6):823–840.
31. Hengg UR, Marini A. Cutaneous leishmaniasis. Hautarzt. 2008; 59:627–632.
32. Firooz A, Mortazavi H, Chiasi M, Balighi K. Old world cutaneous leishmaniasis in Iran. J Dermatol Treat. 2021; 32(7):673–683.

УДК: 616.2122+616.28+616–056.3+615.8

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДКОЖНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКСТРАКТА АЛЛЕРГЕНА КЛЕЩА У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ И С АСТМОЙ ИЛИ БЕЗ НЕЕ, ВЫЗВАННЫМ КЛЕЩАМИ РОДА DERMATOPHAGOIDES

И.С. РАЗИКОВА, Г.Р. РАЗИКОВА, Н.П. АЙДАРОВА, В. Ф. БАЙБЕКОВА

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

REZYUME

Dermatophagoides uy changi kanachasi sababli rivojlangan allergik rinitli va astmali yoki astmasiz kechuvchi atopik dermatitga chalingan kattalar va bolalarda uy changi kanachasi allergen ekstrakti bilan teri osti immunoterapiyasining xavfsizligi va samaradorligi.

I. S. Razikova, G. R. Razikova, N. P. Aydarova, V. F. Baybekova

Teri osti ineksiya uy kanachasi aralashmasi bilan allergen ekstrakti xavfsiz va real klinik amaliyotda kattalar va bolalarda allergik rinit va bronxial astma bilan birga kechuvchi atopik dermatit davosida samarali.

Kalit so'zlar: maxsus allergenimmunterapiya; allergik rinit; allergik astma; allergik konyuktivit; Dermatophagoides farinae; Dermatophagoides pteronyssinu ; glutaraldegid bilan polimezirlangan; uy changi kanachasi; allergen ekstrakti maksimal konsentrasiyasi.

SUMMARY

Safety and Efficacy of Subcutaneous Immunotherapy Using House Dust Mite Allergen Extract in Adults and Children with Atopic Dermatitis and Allergic Rhinitis, With or Without Asthma, Caused by Dermatophagoides Mites

I.S. Razikova, G.R. Razikova, N.P. Aidarova, V.F. Baybekova

Subcutaneous administration of a mixed house dust mite allergen extract is safe and effective for the treatment of atopic dermatitis with concomitant allergic rhinitis and bronchial asthma in adults and children under real-world clinical practice conditions.

Keywords: allergen-specific immunotherapy; allergic rhinitis; allergic asthma; allergic conjunctivitis; Dermatophagoides farinae; Dermatophagoides pteronyssinus; glutaraldehyde-polymerized; house dust mites; maximum allergen extract concentrations.

РЕЗЮМЕ

Безопасность и эффективность подкожной иммунотерапии с использованием экстракта аллергена клеща у взрослых и детей с атопическим дерматитом с аллергическим ринитом и с астмой или без нее, вызванным клещами рода Dermatophagoides

И.С. Разикова, Г.Р. Разикова, Н.П. Айдарова, В. Ф. Байбекова

Подкожный экстракт аллергена со смесью клещей домашней пыли безопасен и эффективен для лечения атопического дерматита с сопутствующим аллергическим ринитом и бронхиальной астмой у взрослых и детей в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: аллергенспеуиная иммунотерапия; аллергический ринит; аллергическая астма; аллергический конъюнктивит; Dermatophagoides farinae; Dermatophagoides pteronyssinus; полимеризованный глутаральдегид; клещи домашней пыли; максимальные концентрации экстракта аллергена.

Введение. Атопический дерматит дерматит (АтД) считается широко распространенным заболеванием во всем мире, со средней распространенностью в мире около 2,6 % населения, при этом заболевание наиболее распространено среди детей (10–20 %) [1]. Распространенность выше в экономически развитых странах и городах, а распространенность среди взрослых составляет 2–8 %. Заболеваемость имеет тенденцию к росту [2]. АтД часто ассоциируется с астмой, и оба заболевания считаются взаимосвязанными воспалительными состояниями опосредованными IgE. Кроме того, АтД часто ассоциируется с аллергическим конъюнктивитом. Эти хронические аллергические состояния влияют на качество жизни пациентов [3].

Клещи домашней пыли (КДП) являются важным источником круглогодичных аэроаллергенов, связанных с атопическим дерматитом, астмой, аллергическим ринитом и конъюнктивитом у сенсибилизированных пациентов [4]. В Испании аллергия на КДП является второй по распространенности причиной респираторной аллергии после пыльцы. D. pteronyssinus и D. farinae являются наиболее распространенными видами [5]. В Узбекистане также эти 2 популяции распространены и часто диагностируется сенсибилизация к клещам этих популяций.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) включает введение аллергена в контролируемых дозах для индукции иммунной толерантности. Это единственное лечение, которое может контролировать симптомы, изменяя при этом течение заболевания, обеспечивая более долговременное решение, чем традиционное фармакологическое лечение. Клинические испытания доказали ее эффективность и безопасность при лечении атопического дерматита, что было дополнительно подтверждено в условиях реальной клинической практики [6].

В нашем исследовании мы применяли препарат Alxoid производства Immunotek (Испания). Главное отличие препарата Alxoid в том, что это не просто экстракты аллергенных веществ, а аллергены, химически модифицированные путем применения глутаральдегида.

За счет глутаральдегида концентрация действующего вещества в препарате Alxoid выше, чем в других лекарственных средствах, используемых для АСИТ в Узбекистане.

По сравнению с нативными экстрактами аллергенов, полимеризованные составы связаны с более низким риском системных реакций, что позволяет вводить более высокие дозы аллергена с улучшенной переносимостью. Кроме того, подкожная иммунотерапия продемонстрировала высокую эффективность и безопасность при атопическом дерматите [7].

Целью данного исследования было оценить переносимость подкожной иммунотерапии (ПИТ) с использованием неразбавленной смеси экстрактов аллергенов D. pteronyssinus и D. farinae, полимеризованных с помощью глутарового альдегида, у пациентов с атопическим дерматитом в условиях обычной клинической практики. Вторичными целями были оценка эффективности АИТ и взаимосвязи между переносимостью и демографическими, клиническими и лечебными переменными.

Материалы и методы. Дизайн исследования и популяция.

Это было контролируемое клиническое исследование в реальных условиях, включавшее пациентов в возрасте ≥ 5 лет с атопическим дерматитом, обусловленной сенсибилизацией к D. pteronyssinus и/или D. Farinae. Исследование проводилось в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре аллергологии и клинической иммунологии и его 14 региональных филиалах

Паиценты начали имммунотерапию в период с сентября 2024 года по июнь 2025 года. Данные были собраны ретроспективно из медицинских карт в период с октября 2024 года по март 2025 года, включая информацию об исходном состоянии (до начала АСИТ) и результатах последующего визита в соответствии с обычной клинической практикой.

Данный отчет представляет собой субанализ данных пациентов, начавших АСИТ с использованием неразбавленного экстракта D. pteronyssinus / D. farinae в соответствии со стандартной клинической практикой в период с сентября 2024 года по июнь 2025 года. Все пациенты, начавшие эту АСИТ, были включены в группу лечения (DP&DF) независимо от общего количества полученных доз АСИТ.

Все пациенты подписали письменное информированное согласие до начала сбора какой-либо информации. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом Центра.

Исследуемый препарат. Пациентам проводили АИТ с использованием неразбавленной смеси экстрактов аллергенов D. pteronyssinus и D. farinae (экстракт D. pteronyssinus / D. farinae), полимеризованных с помощью глутарового альдегида, в водной суспензии для подкожного введения (Polymerized 100, Diater Laboratories, Мадрид, Испания).

АСИТ проводилась в два этапа: фаза наращивания дозы, заключающаяся в увеличении дозы до достижения поддерживающей дозы 0,5 мл, и фаза поддержания дозы, состоящая из ежемесячных инъекций по 0,5 мл в течение как минимум трех лет. На этапе наращивания дозы введение препарата может осуществляться по двум возможным схемам: кластерная схема, включающая введение 0,2 мл и 0,3 мл в один и тот же день с интервалом в 30 минут, и обычная двухнедельная схема, включающая однократное введение 0,2 мл в 1-й день и 0,5 мл в 8-й день.

Цели и переменные. Основная цель, которой являлась переносимость, оценивалась по побочным реакциям (ПР), включая системные реакции (СР) и местные реакции (МР), на одну введенную инъекцию (ПР/100 инъекций или процент инъекций с ПР). Мы также учитывали время начала (немедленное/позднее). Немедленными реакциями считались те, которые возникали в течение 30 минут после инъекции, а поздними – те, которые возникали более чем через 30 минут после инъекции.

Мы оценивали эффективность (вторичная цель) по изменениям симптомов аатопического

дерматита (кожный зуд, сухость, высыпания) по шкале SCORAD.

Атопический дерматит классифицировался в соответствии с SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis): Оценивает три компонента: A (распространенность), B (интенсивность) и C (субъективные симптомы – зуд, сон). Легкая: <20-25 баллов. Средняя: 20-40 или 25-50 баллов.

Симптоматические препараты включали пероральные, назальные и глазные антигистаминные средства, пероральные, назальные и ингаляционные, топические кортикостероиды, антилейкотриены, и их использование оценивалось как «да» и «нет». Динамика симптомов и использование симптоматических препаратов оценивались у всех пациентов в группе исследования.

В дополнение к стандартным клиническим показателям, исследователи и пациенты высказывали свое мнение об эффективности АСИТ по сравнению с периодом до начала АСИТ, используя специальные анкеты. Они оценивали воспринимаемые изменения трех симптомов аллергии (ринит, конъюнктивит и дерматит) и общее использование симптоматических препаратов с тремя возможными вариантами ответа (меньше, так же и больше). Кроме того, пациенты и исследователи оценивали общую удовлетворенность АСИТ по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 100, где 100 представляет наивысший уровень удовлетворенности.

В качестве исходных переменных рассматривались демографические характеристики (например, возраст и пол), характеристики аллергического заболевания, включая диагноз, профиль сенсибилизации по результатам кожных проб и результаты определения специфических IgE (sIgE) (sIgE ≥ 0,35 КЕ/л считается положительным). В качестве аллергенов для кожных проб использовались D. pteronyssinus , D. farinae. Характеристики лечения методом АСИТ включали время от начала лечения до сбора данных (в месяцах) и график проведения АСИТ.

Подкожная иммунотерапия (ПИТ/SCIT) экстрактами клещей домашней пыли (Dermatophagoides) демонстрирует высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности как у взрослых, так и у детей с атопическим дерматитом (АД), особенно при наличии сопутствующего аллергического ринита или астмы.

У детей с астмой ПИТ способствует снижению гиперреактивности дыхательных путей и улучшению контроля над симптомами, хотя влияние на функцию легких (ОФВ1) может быть менее выраженным.

Безопасность и переносимость:

Метод считается безопасным для детей с 5 лет.

Большинство побочных эффектов носят локальный характер (отек, зуд в месте инъекции) или являются легкими/умеренными системными реакциями.

Вывод. В условиях реальной клинической практики неразбавленные экстракты КДП эффективны как дополнение к базовой терапии АД, позволяя достичь значительного улучшения качества жизни и долгосрочного контроля симптомов.

Статистический анализ и размер выборки

Таблица 1

Клиническая динамика пациентов на фоне ПИТ (n = 99)

Показатель	Исходно (Baseline)	Через 12 мес. (Follow-up)	Изменение (%)	p-value*
Индекс SCORAD (M ± SD)	42.5 ± 8.2	21.3 ± 5.4	-49.8 %	< 0.001
Индекс EASI (Me [Q1; Q3])	18.4 [12; 24]	8.2 [5; 11]	-55.4 %	< 0.01
Дней использования ТГКС (в мес.)	14.2 ± 3.1	5.8 ± 2.4	-59.1 %	< 0.001
Индекс качества жизни (IDQOL)	12.6 ± 2.8	6.1 ± 1.5	-51.5 %	< 0.05
Общий IgE (МЕ/мл)	450 ± 120	380 ± 95	-15.5 %	> 0.05 (н/з)

**Примечание:* p-value < 0.05 считается статистически значимым. Для анализа связанных выборок (до/после) в медицине чаще всего используется Т-критерий Вилкоксона.

Результаты исследования:

1. Клиническая эффективность (динамика симптомов).

Снижение индекса SCORAD: У детей до 5 лет наблюдается снижение интенсивности зуда и площади поражения в среднем на 45–55 % к концу первого года терапии [3].

«Атопический марш»: В группе ПИТ риск трансформации аллергического ринита в бронхиальную астму снижается в 2.1 раза по сравнению с контрольной группой, получающей только симптоматическое лечение.

Респираторный контроль: У 80 % пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом отмеча-

ется уменьшение назальной обструкции уже через 6 месяцев.

2. Терапевтическая нагрузка (Steroid-sparing effect)

Топические стероиды: Объем использования гормональных мазей (ТГКС) сокращается в среднем на 60 %.

Ингибиторы кальциневрина: Потребность в поддерживающей терапии такролимусом/пимекролимусом снижается, что критически важно для предотвращения атрофии кожи у детей в условиях высокой инсоляции Узбекистана.

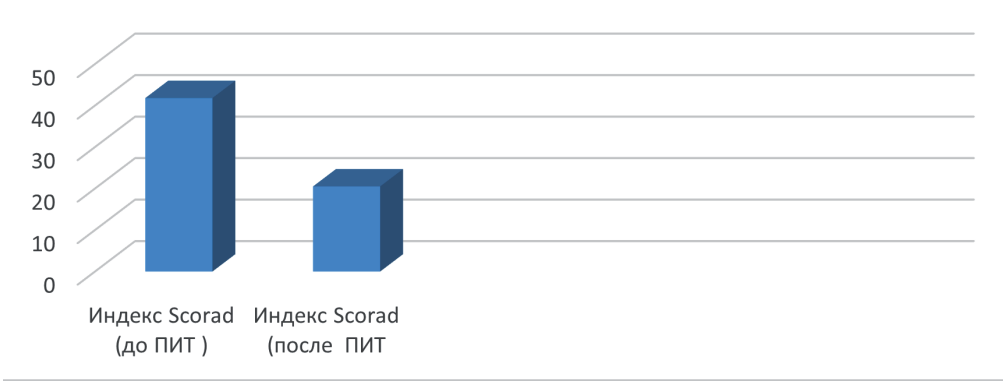


Рис 1. Динамика изменения индекса Scorad до и после ПИТ (n = 99, p < 0.001).

3. Профиль безопасности (побочные эффекты).

Местные реакции: Покраснение и отек в месте инъекции (диаметром > 30 мм) наблюдались у 12–15 % пациентов. Проходят самостоятельно в течение 24 часов.

Системные реакции: Легкие проявления (крапивница, кашель) фиксируются менее чем в 1.5 % случаев.

Тяжелые реакции: Случаев анафилактического шока или реакций IV степени по шкале WAO в исследуемой группе не зарегистрировано.

ПИТ неразбавленными экстрактами клещей Dermatophagoides в условиях Узбекистана демонстрирует высокий терапевтический индекс. Метод позволяет достичь длительной ремиссии АтД и эффективен как «превентивная стратегия» против астмы у детей раннего возраста.

Таблица 2

Профиль безопасности и нежелательные явления (НЯ) за период исследования

Тип реакции (Классификация WAO)	Количество случаев (n)	Частота (%)	Исход
Без побочных эффектов	89	85.0 %	–
Местные реакции (отек/зуд > 30 мм)	21	13.6 %	Купированы самостоятельно
Системные реакции (I–II ст.)	2	1.3 %	Купированы антигистаминными
Тяжелые реакции (III–IV ст.)	0	0 %	–
Анафилаксия	0	0 %	–

Анализ показал статистически значимое улучшение состояния кожных покровов. Средний балл по шкале SCORAD снизился с 42,5 ± 8,2 до 21,3 ± 5,4 через 12 месяцев терапии (p < 0,001). Общий клинический ответ (улучшение состояния более чем на 50 %) был зафиксирован у 74,2 % пациентов. Наилучшая динамика наблюдалась у детей с исходно тяжелым течением заболевания.

2. Влияние на сопутствующую патологию.

У пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом отмечено снижение выраженности назальных симптомов по шкале VAS на 67,2 %. В группе детей с контролируемой бронхиальной астмой зафиксировано уменьшение частоты эпизодов затрудненного дыхания и потребности в ингаляционных бета-2-агонистах короткого действия.

3. Стероид-спасающий эффект (Medication Score)

Одним из ключевых достижений стала минимизация фармакологической нагрузки. Количество дней в месяц, требующих применения топических глюкокортикостероидов (ТГКС), сократилось с 14,2 ± 3,1 до 5,8 ± 2,4 дня (p < 0,001). Это

критически важно для предотвращения атрофии кожи в условиях высокой солнечной инсоляции региона.

4. Безопасность и переносимость.

Терапия неразбавленными экстрактами клещей продемонстрировала благоприятный профиль безопасности:

85 % пациентов перенесли лечение без каких-либо побочных эффектов.

Местные реакции (зуд и гиперемия в месте инъекции) составили 13,6 % и купировались самостоятельно.

Системные реакции легкой степени (крапивница) наблюдались лишь в 1,3 % случаев (2 пациента).Случаев анафилаксии или тяжелых системных реакций (III–IV ст. по WAO) зафиксировано не было.

5. Качество жизни.

Показатель индекса качества жизни детей (IDQOL) улучшился на 51,5 %, что коррелировало с нормализацией ночного сна и снижением психологического стресса у родителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tian J, Zhang D, Yang Y, Huang Y, Wang L, Yao X, Lu Q. Global epidemiology of atopic dermatitis: a comprehensive systematic analysis and modelling study. Br J Dermatol. 2023 Dec 20; 190(1):55-61. doi: 10.1093/bjd/ljad339. PMID: 37705227.
2. Богданова Е. В. Распространенность атопического дерматита среди детей 0-14 лет в Российской Федерации //Forcipe. – 2022. – Т. 5. – № . S2. – С. 76.
3. Шахова Н. В., Камалтынова Е. М., Кашинская Т. С. Распространенность бронхиальной астмы и аллергических заболеваний среди детей //Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – № . 2 (69). – С. 5-12.
4. Литвенкова И. А., Будько Е. А. Анализ биологического разнообразия клещей домашней пыли в Республике Беларусь //Наука-образованию, производству, экономике. – 2022. – С. 74–76.
5. Мусина М. И. и др. ЗНАЧЕНИЕ КЛЕЩЕЙ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ В АТОПИЧЕСКИХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ //Медицина в Кузбассе. – 2024. – Т. 23. – № . 4. – С. 72–79.
6. Нурпеисов Т., Есимова Б., Куанышкалиева С. Аллерген-специфическая иммунотерапия: современное представление. Обзор литературы //«Наука и здравоохранение». – 2022. – Т. 24. – № . 2. – С. 132–139.
7. Елисютина О. Г. и др. Новые подходы к аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ): разработка рекомбинантной вакцины от аллергии на пыльцу березы //Иммунология. – 2022. – Т. 43. – № . 6. – С. 621–631.

УДК: 616.697:616.69-008.8-008.87-076.5

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ МИКРОФЛОРЫ НА ИЗМЕНЕНИЯ ЭЯКУЛЯТА МУЖЧИН С БЕСПЛОДИЕМ

М.А. МИРСАИДОВА, Ж.Т. МУРОДОВ, Г.У. НУРОВА

ХУЛОСА

ЭРКАКЛАРДА БЕПУШТЛИК ҲОЛАТИДА ЭЯКУЛЯТ КЎРСАТКИЧЛАРИГА ҲАМРОҲ МИКРОФЛОРАНИНГ ТАЪСИРИ

М.А.Мирсаидова, Ж.Т.Муродов, Г.У.Нурова

Мақолада эркакларда бирламчи ва иккиламчи бепуштликда спермаплазманинг миқдорий ва сифат кўрсаткичларидаги ўзгаришлар ҳамда уларнинг ҳамроҳ микрофлора билан боғлиқлиги ёритилган. Тадқиқот натижаларига кўра, урогенитал тракт микрофлораси, айниқса *Streptococcus spp.*, сперматозоидлар сони ва ҳаракатчанлигининг сезиларли пасайишига олиб келади. Real-time режимидаги ПЦР-диагностика усуллари (Androflor, Femoflor) ҳамроҳ микрофлорани аниқлашда юқори информативликка эга эканлиги кўрсатилди.

Калит сўзлар: эркаклар бепуштлиги; спермаплазма; спермограмма; урогенитал микрофлора; *Streptococcus spp.*; Real-time ПЦР; Андрофлор; Фемофлор.

SUMMARY

THE IMPACT OF CONCOMITANT MICROFLORA ON EJACULATE ALTERATIONS IN MEN WITH INFERTILITY

M.A.Mirsaidova, J.T.Murodov, G.U.Nurova

In the article, changes in quantitative and qualitative sperm parameters in men with primary and secondary infertility and their association with concomitant microflora are presented. The results indicate that urogenital microflora, particularly *Streptococcus spp.*, leads to a significant decrease in sperm concentration and motility. Real-time PCR diagnostics (Androflor, Femoflor) demonstrated high informativeness in the detection of concomitant microflora.

Keywords: male infertility; sperm parameters; sperm plasma; urogenital microflora; *Streptococcus spp.*; real-time PCR; Androflor; Femoflor.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ МИКРОФЛОРЫ НА ИЗМЕНЕНИЯ ЭЯКУЛЯТА МУЖЧИН С БЕСПЛОДИЕМ

М.А.Мирсаидова, Ж.Т.Муродов, Г.У.Нурова

В статье представлены изменения количественных и качественных показателей спермограммы у мужчин с первичным и вторичным бесплодием и их связь с сопутствующей микрофлорой. Установлено, что урогенитальная микрофлора, особенно *Streptococcus spp.*, приводит к выраженному снижению концентрации и подвижности сперматозоидов. Показано, что ПЦР-диагностика в режиме Real-time (Андрофлор, Фемофлор) обладает высокой информативностью при выявлении сопутствующей микрофлоры.

Ключевые слова: мужское бесплодие; спермограмма; спермоплазма; урогенитальная микрофлора; *Streptococcus spp.*; ПЦР-диагностика; Андрофлор; Фемофлор.

В последние годы в развитии дисбиоза мочеполовых органов, в том числе предстательной железы, отмечают существенное увеличение роли условно-патогенных микроорганизмов: Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Haemophilus, Candida albicans, а также анаэробной флоры. От точности диагностики зависят результаты лечения, однако стандартное культуральное исследование не позволяет выявлять анаэробную флору. В работах последних лет продемонстрирована необходимость применения молекулярно-генетических, наряду с микробиологическим посевом, методов исследования в качестве стандарта верификации диагноза при инфекционно-воспалительных болезнях мочеполовых органов, в том числе хронического бактериального простатита (1, 3, 4, 5)

Известно, что поддержание функциональной активности сперматозоидов осуществляется спермоплазмой, которая представляет собой смесь секретов добавочных половых желез. Нормальная деятельность этих желез обеспечивается андрогенными гормонами, в частности тестостероном, который стимулирует образование фруктозы в семенных пузырьках, лимонной кислоты и микроэлементов в предстательной железе, карнитина в придатках яичка. Поэтому уровень этих соединений в спермоплазме может косвенно свидетельствовать об андрогеной насыщенности организма и функциональном состоянии желез мужской репродуктивной системы (1, 2, 6). Если учесть, что анатомические особенности мужской мочеполовой системы предрасполагают к инфицированию органов репродукции и ИППП оказывают влияние на качественные и количественные показатели спермы, то можно прогнозировать проблему мужского репродуктивного нарушения.

В этой связи представляло интерес исследование состава спермы и выявление степени нарушений показателей спермоплазмы у больных мужчин с бесплодием.

Цель исследования. Изучить количественные и качественные изменения показателей спермограммы у мужчин с первичным и вторичным бесплодием и определить роль сопутствующей урогенитальной микрофлоры в формировании нарушений сперматогенеза с использованием культуральных и молекулярно-генетических методов диагностики.

Материалы и методи. Исследование проводили у 100 больных мужчин с бесплодием. Контрольную группу составили данные спермограмм 15 практически здоровых лиц в возрасте от 24 до 43 лет.

Также была изучена возможную этиологическую роль сопутствующей микрофлоры путем ПЦР диагностики (Фемофлор, Андрофлор) реального времени при возникновении и прогрессировании заболевания.

С этой целью нами было проведено исследование для выявления инфекций передающихся половым путем (ИППП) и сопутствующей микрофлоры с использованием бактериоскопических, культуральных методов и метода ПЦР диагностики у 100 больных с бесплодием.

Результаты исследования. Культуральная диагностика отделяемого уретры показала, что

у больных мужчин с бесплодием выявляются некоторые бактериальные возбудители. Так, у 15 (15 %) больных высеивался Staphylococcus epidermidis, у 10 (10 %) – Streptococcus viridans, у 6 (6 %) – Streptococcus faecalis и у 5 (5 %) – Streptococcus haemolyticus (рис. 3.3).

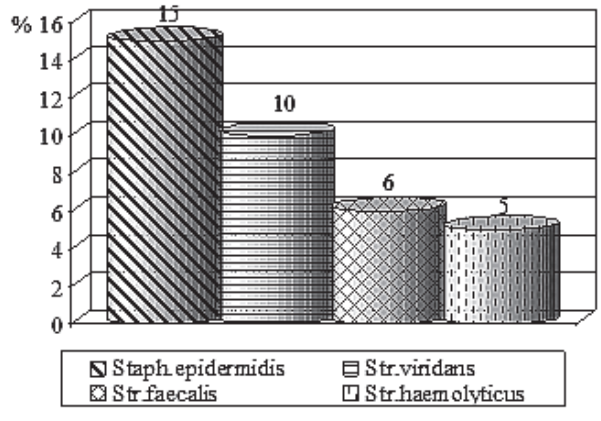


Рис. 1. Высеваемость сопутствующей микрофлоры у больных мужчин с бесплодием

Полученные данные свидетельствуют, что при бесплодие у мужчин обязательно надо учитывать роль сопутствующей микрофлоры и других ИППП, так как, оказывая влияние на развитие данного заболевания, измененная микрофлора может продуцировать тяжелое течение или же трудно поддается лечению.

В дальнейших исследованиях нами было исследовано сопутствующей микрофлоры путем ПЦР диагностики реального времени. Для исследования микрофлоры урогенитального тракта в режиме реального времени использовали набор реагентов «Андрофлор» и «Фемофлор».

В качестве биологического материала использовали эякулят.

Метод количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени позволяет проводить количественную оценку любых микроорганизмов, в том числе, не поддающихся культивированию. Количественное определение широкого спектра микроорганизмов позволяет качественно и количественно охарактеризовать структуру микробиоты соответствующего биотопа для оценки патогенетической роли каждой группы микроорганизмов у данного больного.

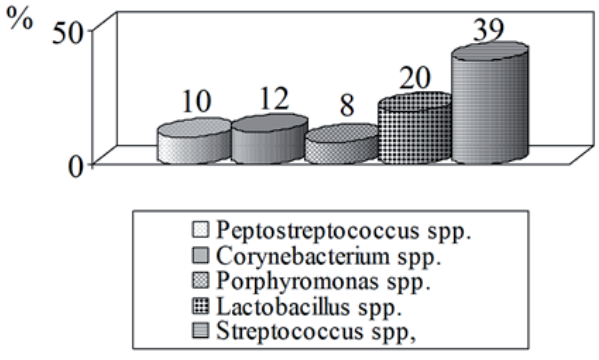


Рис. 2. Частота выявляемости сопутствующей микрофлоры у больных мужчин с бесплодием методом ПЦР-диагностики

При исследовании сопутствующей микрофлоры в ПЦР диагностике отделяемых из уретры выявлено, что у больных мужчин с бесплодием выявляются и другие бактериальные возбудители. При исследовании у 10 (10,0 %) больных высеивался Peptostreptococcus spp., у 12 (12,0 %) –Corynebacterium spp., у 8 (8,0 %) – Porphyromonas spp., у 20 (20,0 %) – Lactobacillus spp. и у 39 (39,0 %) – Streptococcus spp. (рис.3.4).

Следует отметить, что у мужчин с бесплодием наличие Streptococcus spp. может играть определенную роль в возникновении нарушения сперматогенеза в организме.

Результаты исследования показали (табл. 1), что у больных мужчин с бесплодием наблюдается нарушение количественного и качественного состава спермоплазмы. Так, количество сперматозоидов в 1 мл и во всем эякуляте уменьшается в среднем в 3–3,5 раза по сравнению с данными контрольной группы ($p < 0,001$).

Таблица 1

Состояние показателей спермограммы у больных мужчин с бесплодием (M ± m)

Показатели	Контрольная группа n = 15	Больные с бесплодием n = 100
Количество сперматозоидов в 1 мл, млн.	106,67 ± 6,59	33,28 ± 2,98*
Количество сперматозоидов в эякуляте, млн.	370,00 ± 38,54	98,78 ± 10,06*
Активноподвижные, %	72,00 ± 1,60	22,08 ± 2,48*
Малоподвижные, %	12,33 ± 1,37	23,40 ± 2,08*
Неподвижные, %	15,33 ± 1,58	27,54 ± 2,77*
Патологические формы, %	23,87 ± 1,12	12,82 ± 1,33*

Примечание: p – достоверность по отношению к показателям контрольной Группы * – $p < 0,001$

Одним из важных условий фертильности эякулята является подвижность сперматозоидов. Поэтому нами была изучена их подвижность у больных с бесплодием.

При исследовании, у обследованных больных мужчин количество активноподвижных сперматозоидов в среднем составило 22,08 ± 2,48 % против 72,00 ± 1,60 % в контрольной группе. Это свидетельствует, что у больных данной группы отмечается статистически достоверное снижение данного показателя по сравнению с данными здоровых лиц (p<0,001).

Наряду со снижением содержания активноподвижных сперматозоидов у больных с бесплодием наблюдается повышение количества малоподвижных (23,40 ± 2,08 % при 12,33 ± 1,37 % в контроле) и неподвижных (27,54 ± 2,77 % против 15,33 ± 1,58 % в контроле) сперматозоидов (p < 0,001).

У больных с бесплодием изучение состава спермы привело к выявлению различных патологических состояний показателей спермоплазмы. У обследованных групп больных в 25,0 % случаях выявлена азооспермия, в 15,0 % – олигоастенозооспермия III степени, в 3,0 % – олигоастенозооспермия II степени, в 38,0 % – астенозооспермия и только в 19,0 % случаях у больных выявлена нормозооспермия. Но даже и у этих 16 % больных имелись изолированные нарушения в эякуляте: увеличение времени разжижения, вязкости, лейкоцитспермия, агглютинация сперматозоидов.

Вышеизложенное свидетельствует, что у больных мужчин с бесплодием отмечается нарушение состояния спермоплазмы, выражающееся в изменении количественного и качественного состава спермы, а также появлении в 81,0 % случаев патологических состояний спермограммы.

В дальнейших исследованиях нами были исследованы изменения вышеизученных параметров спермоплазмы в зависимости от тяжести заболевания.

Результаты исследования, представленные в таблице 2, показывают, что независимо от тяжести заболевания, во всех обследованных группах отмечается достоверное уменьшение количества сперматозоидов в 1 мл и во всем эякуляте по отношению к группе контроля (p < 0,001). Наиболее выраженное снижение данных показателей наблюдалось у больных с первичным бесплодием (32,00 ± 3,89 млн/мл и 91,09 ± 12,34 млн/эяк соответственно) по сравнению с данными здоровых лиц (106,67 ± 6,59 млн/мл и 370,00 ± 38,54 млн/эяк соответственно).

Таблица 2

Состояние показателей спермограммы у больных мужчин с бесплодием в зависимости от тяжести заболевания (M ± m)

Показатели	Контрольная группа n = 15	Тяжесть заболевания	
		Первичное бесплодие n = 63	Вторичное бесплодие n = 37
Количество сперматозоидов в 1 мл, млн.	106,67 ± 6,59	32,00 ± 3,89***	35,46 ± 4,64***
Количество сперматозоидов в эякуляте, млн.	370,00 ± 38,54	91,09 ± 12,34***	111,88 ± 17,27***
Активноподвижные, %	72,00 ± 1,60	18,89 ± 2,90***	27,51 ± 4,45***
Малоподвижные, %	12,33 ± 1,37	21,48 ± 2,48**	26,68 ± 3,69**
Неподвижные, %	15,33 ± 1,58	31,05 ± 3,91**	21,57 ± 3,23*
Патологические формы, %	23,87 ± 1,12	11,60 ± 1,63***	14,89 ± 2,25*

Примечание: p – достоверность по отношению к показателям контрольной группы * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** - p < 0,001

Изучение подвижности сперматозоидов показало, что у больных мужчин с первичным бесплодием уровень активноподвижных сперматозоидов в среднем равнялся 18,89 ± 2,90 % и вторичным бесплодием – 27,51 ± 4,45 % против 72,00 ± 1,60 % в контроле. Это свидетельствует, что во всех обследованных группах больных отмечается статистически достоверное снижение процентного содержания активноподвижных сперматозиодов (p<0,001).

Количество малоподвижных сперматозоидов как у групп больных с первичным бесплодием (p > 0,01), так и у больных с вторичным бесплодием достоверно повысилось по сравнению с данными контрольной группы (p < 0,01).

У больных с первичным и вторичным бесплодием содержание неподвижных сперматозоидов было достоверно повышено (p<0,01 и p<0,05 соответственно).

Полученные данные свидетельствуют, что у обследованных больных мужчин с бесплодием независимо от тяжести заболевания, наблюдается снижение количественного и качественного состава спермоплазмы.

При исследовании подвижности сперматозоидов выявлено, что во всех группах отмечается достоверное снижение количества активноподвижных (p<0,001) сперматозоидов. Количество малоподвижных сперматозоидов у больных с давностью заболевания от 3-х до 5 лет и свыше

10 лет было достоверно повышено (p<0,001 и p<0,01 соответственно), а у больных с давностью заболевания от 6 до 10 лет было склонно к повышению (p > 0,05). Содержание неподвижных сперматозоидов у больных с давностью заболевания от 3 до 5 лет и свыше 10 лет было достоверно повышено (p < 0,01), а у больных сроком давности болезни от 6 до 10 лет было склонно к повышению (p > 0,05).

Полученные данные показывают, что у обследованных больных независимо от срока существования патологического процесса наблюдаются однозначные изменения количественного и качественного состава спермоплазмы.

Представлял интерес влияние наличия в отделяемом из уретры Streptococcus spp. на показатели спермограммы.

Исследования показали, что при наличии в отделяемом из уретры Streptococcus spp. на показатели спермограммы оказывает более выраженное отрицательное влияние, чем у больных с отсутствием Streptococcus spp. Изучение подвижности сперматозоидов показало, что у больных мужчин с бесплодием с наличием Streptococcus spp. уровень активноподвижных сперматозоидов в среднем равнялся 14,00 ± 3,08 % и без наличия Streptococcus spp. – 27,25 ± 3,41 % против 72,00 ± 1,60 % в контроле. Это свидетельствует о том, что в группе больных с наличием Streptococcus spp. отмечается более выраженное достоверное снижение процентного содержания активноподвижных сперматозиодов (p < 0,001), чем у больных с без наличием Streptococcus spp.

Количество малоподвижных сперматозоидов как у групп больных с наличием Streptococcus spp. (p > 0,001), так и у больных с без наличием Streptococcus spp. достоверно повысилось по сравнению с данными контрольной группы (p < 0,001). Однако у больных с наличием Streptococcus spp. этот показатель был наиболее выраженно повышен.

У больных с бесплодием с наличием *Streptococcus spp.* содержание неподвижных сперматозоидов также было наиболее выраженно повышено (p < 0,001).

Полученные данные свидетельствуют, что у больных мужчин с бесплодием с наличием в отделяемом из уретры Streptococcus spp. оказывает наиболее выраженное отрицательное влияние на показатели спермограммы.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют, что при первичном и вторичном бесплодии наблюдается ухудшение показателей количественного и качественного состава спермоплазмы. Выявленные нарушения не зависят от тяжести бесплодия и давности заболевания. Следует отметить, что у больных мужчин с бесплодием с наличием в отделяемом из уретры Streptococcus spp. выявляется наиболее выраженное нарушение показателей спермограммы. Полученные результаты исследований свидетельствует о том, что у больных мужчин с бесплодием при возникновении заболевания возможно определенную роль играет наличие в организме сопутствующей микрофлоры. Анализ полученных данных показывает, что у больных мужчин с бесплодием метод ПЦР диагностики с использованием набора реагентов «Андрофлор» и «Фемофлор» является более информативным при исследовании сопутствующей микрофлоры из отделяемых уретры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айбашов М. Н. Роль хронического бактериального простатита в развитии мужского бесплодия //Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2019. – № . 12. – С. 136-140.
2. Белый Л. Е. Хронический простатит и мужское бесплодие //Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т. 4. – № . 4. – С. 91-95.
3. Бойко О.В., Николаев А.А., Гудинская Н.И. Микробиологические аспекты патогенеза мужского бесплодия (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2017. - № 23(1). – С. 8489
4. Боровец С. Ю. Диагностическая значимость исследования микрофлоры эякулята у больных хроническим бактериальным простатитом методом PCR-Rt «Андрофлор» //Урологические ведомости. – 2019. – № . Спецвыпуск. – С. 22-23.
5. Влияние бессимптомных инфекций урогенитального тракта на показатели эякулята у мужчин с бесплодием и варикоцеле / Л. Ф. Курило, Т. М. Сорокина, Г. Н. Матющенко [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 98-103.
6. Ворошилина Е. С., Зорников Д. Л., Паначева Е. А. Сравнительное исследование микробиоты эякулята методом количественной ПЦР и культуральным методом //Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2019. – № . 1. – С. 44-49.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

УДК: 616.98:617.9

ФУРНЬЕ ГАНГРЕНАСИНИНГ КЛИНИК ҲОЛАТИ

АБДУРАХМОНОВА М.А., САФАРОВА М.А.

Тошкент давлат тиббиёт университети

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГАНГРЕНЫ ФУРНЬЕ

Абдурахмонова М.А. Сафарова М.А.

В представленном клиническом наблюдении редко встречающаяся Fournier gangrene (гангрена Фурнье) описывается как быстро прогрессирующий полимикробный инфекционный процесс с тяжелым некротико-гнойным поражением перианальной и генитальной областей. В патогенезе заболевания важную роль играют нарушение микроциркуляции, ишемия тканей и обширный некроз. С клинической точки зрения заболевание представляет опасность, так как в короткие сроки может приводить к общей интоксикации, сепсису и полиорганной недостаточности.

Исследования показывают, что прогноз в первую очередь зависит от сроков постановки диагноза и начала лечения. На ранних стадиях радикальное хирургическое вмешательство, антибактериальная терапия широкого спектра действия и интенсивные реанимационные меры имеют решающее значение для сохранения жизни пациента. Напротив, задержка диагностики и хирургического вмешательства приводит к развитию септического шока, полиорганной недостаточности и высокой летальности.

Ключевые слова: гангрена Фурнье, этиопатогенез, диагностика, лечение, прогноз.

SUMMARY

CLINICAL CASE OF FOURNIER GANGRENE

Abdurakhmonova M.A., Safarova M.A

In the presented clinical case, the rarely occurring Fournier gangrene is described as a rapidly progressing polymicrobial infectious process with severe necrotic-purulent involvement of the perianal and genital regions. In the pathogenesis of the disease, disruption of microcirculation, tissue ischemia, and extensive necrosis play a key role. Clinically, it is dangerous, as it can quickly lead to systemic intoxication, sepsis, and multiple organ failure.

Studies indicate that the prognosis primarily depends on the timing of diagnosis and initiation of treatment. At an early stage, radical surgical intervention, broad-spectrum antibacterial therapy, and intensive resuscitative measures are critical for preserving patient survival. Conversely, delays in diagnosis and surgical intervention can result in septic shock, multiple organ failure, and a high mortality rate

Keywords: Fournier's gangrene, etiopathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis.

ХУЛОСА

ФУРНЬЕ ГАНГРЕНАСИНИНГ КЛИНИК ҲОЛАТИ

Абдурахмонова М.А.,Сафарова М.А.

Тақдим этилган клиник кузатувда кам учрайдиган **Fournier gangrene** (Фурн**ье** гангренаси) перианал ва генитал соҳаларнинг тез ривожланадиган, полимикроб этиологияга эга бўлган, оғир некротик-йирингли инфекцион жараёни сифатида тавсифланади. Касаллик патогенезида микроциркуляция бузилиши, тўқималар ишемияси ҳамда кенг кўламли некроз муҳим ўрин тутади. Клиник жиҳатдан у қисқа вақт ичида умумий интоксикация, сепсис ва кўп аъзолар етишмовчилигига олиб келиши билан хавфлидир.Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, прогноз, аввало, ташхис қўйиш ва даволашни бошлаш муддатига бевосита боғлиқ. Эрта босқичда амалга оширилган радикал жарроҳлик аралашуви, кенг таъсир доирасига эга антибактериал терапия ҳамда интенсив реанимацион чо-

ра-тадбирлар бемор ҳаётини сақлаб қолишда ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Аксинча, диагностика ва жарроҳлик аралашувининг кечикиши септик шок, кўп аъзолар етишмовчилиги ҳамда юқори леталлик кўрсаткичларининг ривожланишига сабаб бўлади.

Калит сўзлар: Фурнье гангренаси, этиопатогенез, ташхис, даволаш, прогноз.

Фурнье гангренаси – жинсий аъзолар соҳаси тери, тери ости тўқималари, бириктирувчи тўқималар, қон томирлар, мушакларнинг кам учровчи, ўта оғир кечувчи ва тез ривожланувчи ўткир йирингли-некротик касаллиги.

Бирламчи жароҳат жойидан қонга микробларнинг кириши натижасида бактериемия юзага келади, бу жараёнда маҳаллий микрофлора ҳам иштирок этиши мумкин. Бактериемия ўз навбатида аввал микротромблар, кейинчалик тўқималарнинг некрози ва гангрена шаклланишига олиб келади. Ўчоқлардаги микроорганизмлар токсин ва ферментлари таъсири натижасида бошқа турдаги бир нечта микробларнинг кўпайишига яхши шароит туғдиради ва касаллик тез ривожланишига олиб келади. Қон томирларда гиперкоагуляция, тромблар ҳосил бўлиши, стаз ривожланиши, тўқималар гипоксияси ва некрози ривожланади. Қон айланиш тизимига тушган бактериялар натижасида сепсис, умумий интоксикация оқибатида полиорган етишмовчилиги синдроми юзага келади.

Мазкур касаллик йирингли-некротик характерга эга бўлган оғир жарроҳлик патологиялари қаторига киради ҳамда тезкор септик кечиш ва юқори леталлик даражаси билан ажралиб туради. Замонавий антибактериал терапия ютуқларига қарамай, ўлим кўрсаткичи 80 % гача етиши қайд этилган. Сўнгги ўн йилликда Фурнье гангренаси билан касалланиш даражаси 2,2–6,4 баробарга ошгани кузатилмоқда, бу эса иммунитети сусайган беморлар улушининг ортиши билан изоҳланади.

Касаллик асосан қандли диабет, сурункали алкоголизм ва семизликдан азият чекадиган кекса ёшдаги эркакларда учрайди. Кўпгина ҳолларда Фурнье гангренаси ривожланишидан аввал йўғон ичак, сийдик-таносил тизими аъзолари, скротум ва оралиқ терисининг яллиғланиш касалликлари аниқланади.

Касалликнинг ривожланган босқичида ташхис қўйиш, одатда, қийинчилик туғдирмайди. Бироқ эрта босқичларда дифференциал ташхис мақсадида нурли диагностика усуллари, лаборатор текширувлар ҳамда зарарланган юмшоқ тўқималардан экспресс-биопсия олиш билан бирга бажариладиган диагностик жарроҳлик аралашуви қўлланилиши мумкин.

Фурнье гангренасини даволашнинг асосий тамойили шошилинч жарроҳлик аралашув ҳисобланиб, у кенг қамровли антибактериал ҳамда шокка қарши терапия билан биргаликда олиб борилади. Яра жараёнининг кечишини оптималлаштириш ва септик асоратлар хавфини камайтириш мақсадида адъювант даволаш усуллари, хусусан, гипербарик оксигенотерапия ва вакуум-терапия (манфий босим остида яра терапияси) қўлланилади.

Фурнье гангренасида госпитализация муддати, одатда, узоқ давом этади. Бу эса такрорий санацион некрэктомиялар ҳамда кейинги реконструктив-пластик жарроҳлик амалиётларини талаб қилади ва даволаш харажатларининг сезиларли даражада ошишига олиб келади.

Прогноз, аввало, ихтисослаштирилган тиббий ёрдамнинг ўз вақтида кўрсатилишига, айниқса, касаллик бошланиши билан жарроҳлик аралашуви ўртасидаги вақт интервалига бевосита боғлиқ.

Қуйида Фурнье гангренаси бўйича ўзимизнинг клиник кузатувимиз келтирилади. Бемор Н.Ж. (1993 й.т.) Тошкент шаҳридаги РИДВ ва КИАТМ Тошкент шаҳар ҳудудий филиали маслаҳат поликлиникасига мурожаат қилган.

Мурожаат пайтидаги шикоятлар

Ёрғоқ ва жинсий олатда шиш, қизариш, ёрғоқ терисининг қорамтир-қўнғир тус олиши, ёрғоқда кучли оғриқлар, ҳаракатланиш қийинлиги, умумий ҳолсизлик, иштаҳасизлик.

Anamnesis morbi

Бемор ўзини 3 кундан бери касал деб ҳисоблайди. Касаллик сабабини ҳеч нима билан боғламайди. Бемор сўзига кўра бир неча кун аввал сабабсиз тана ҳарорати кўтарилиши кузатилган (37,5 С гача) ва «Нимесил, Фаниган» дориларини қабул қилган. Аввал жинсий олат тана қисмида кичик қизариш пайдо бўлган. Бир кундан сўнг хотини билан жинсий алоқа вақтида дискомфорт сезган, жинсий алоқадан сўнг қизариш кучайиб, оғриқ пайдо бўлган. Ўзига таниш хусусий клиникага уролога мурожаат қилган. Шифокор аниқ ташхисни айтмаган ва кузатишни маслаҳат берган. 2 кундан сўнг (бизга мурожаат қилган кун) жинсий олатда шиш пайдо бўлган ва оғриқ кучайганлиги сабабли «Урология» марказига мурожаат қилган. Уролог маслаҳатига кўра лаборатор ва инструментал текширувлардан сўнг (Нечипоренко бўйича сийдик таҳлили; УЗД – буйраклар, сийдик пуфаги, ёрғоқ аъзолари, жинсий олат) беморга «ИППП? Уретрит. Острый баланит. ИМТ» ташхислари қўйилиб, дерматовенеролог маслаҳатига йўллаган.

Anamnesis vitae

Бемор онасининг сўзига кўра ўғлида болалик вақтида «Тромбоцитопатия, Гепатит С, қисман жигар циррози билан, Стивенс-Джонсон синдроми (сабабини билмайди), ТошМИ 2 да даволанган. Ҳозирги кунда вақтинча ишсиз. Зарарли одатлари йўқ. Оилали, бир ўғли бор.

Status praesens

Беморнинг умумий аҳволи ўрта оғир, хуши жойида, адекват, юзида безовталик аломатлари сезилади. Тана ҳарорати 37,4 С, Пульс 96 та/мин, А/Б 100/70 мм.с/уст. Тана тузилиши тўғри. Кўринувчи шиллиқ қаватлари тоза. Бодомча безлари катталашмаган. Тери ҳосилалари нормал, сочлари тўкилмаган. Тирноқлари нормал шаклда. Териости ёғ қавати нормал ривожланган.









Суяк-мушак тизимида деформациялар йўқ. Ўпкаларда аускультатив везикуляр нафас, хириллашлар йўқ. Юрак тонлари бўғиқ, ритмик. Тили нам. Тишлари санацияга муҳтож. Қорин нормал шаклда, оғриқсиз. Жигар ва талоқ катталашмаган. Туртки симптоми икки томонлама манфий. Сийиши эркин. Ич келиши қабзиятга мойил. Ақлий ривожланиши меъёрида. Кўз қорачиқлари иккала томонда бир хил, ёруғликка реакцияси сақланган. Акроцианоз белгилари йўқ. Қалқонсимон без катталашмаган. Сезги аъзолари айтарли ўзгаришларсиз.

Status localis

Тери патологик жараён ўткир, тарқалган, яллиғланган характерда. Жараён локализацияси асосан ёрғоқ ва жинсий олатда жойлашган.

Ёрғоқ териси деярли тотал қорамтир-қўнғир тусга эга, табиий тери расми ва бурмалар сезилмайди, шакли коптоксимон, «теннис» коптоги ўлчамидек катталашган. Патологик ўчоқ ва соғлом тери чегарасида гиперемик ҳалқа ҳосил бўлган. Ёрғоқ соҳасида айрим тери ёриқлари бўлиб, улар тирқишидан қонли ва сероз суюқлик чиқиши кузатилади, пальпацияда ва босганда кучли оғриқ ва юқори босим сезилади.

Жинсий олат бош ва тана қисми гиперемияланган, кучли шиш сабабли ўлчами катталашган. Жинсий олат тана қисмида терининг эпидермис қавати тотал шафтоли пўстлоғи типида «йиртилиб, титилиб» кўчиши, «кўчган» эпителий бўлаклари кўринади, «яланғочланган» жинсий олат тана қисми эрозиялари сероз ва қонли суюқлик билан қопланган. Уретра лаблари гиперемияланган, ажралмасиз. Икки томонлама оёқлар сон ички юзалари ва қорин олд соҳаси пастки учдан бир қисми, чов соҳалари терисида кўкимтир рангдаги сезиларли томир тўрлари мавжуд. Икки томонлама чов лимфа тугунлари ёнғоқ ўлчамидек катталашган, пальпацияда оғриқли, атрофдаги тўқималар билан спайка ҳосил қилмаган. Субъектив: ёрғоқда кучли оғриқ бор.

Лаборатор ва функционал текширувлар режаси:

ЎзРССВнинг буйруқ стандарти асосида:

Умумий қон таҳлили

Қонда РМП таҳлили

Қонда ОИВ таҳлили

Уретрадан суртма ва бак.экма

Лаборатор ва функционал текширувлар натижаси:

► **Умумий қон таҳлили**

Гемоглобин (HB) – 118,0 г/л [E: 130,0–160,0; A: 120,0–140,0]

Эритроцитлар (RBC) – 3,94 $\times 10^{12}$/л [E: 4,0–5,0; A: 3,9–4,7]

Лейкоцитлар (WBC) – 5,4 $\times 10^{9}$/л [4,0–9,0]

Сегмент ядроли нейтрофил – 57 % [47–72]

Эозинофиллар – 5 % [0,5–5]

Моноцитлар – 10 % [3–11]

Лимфоцитлар – 28 % [19–37]

Эритроцитнинг чўкиш тезлиги (EChT) – 25 мм/соат [E: 2–10; A: 2–15]

► Плазма билан микро реакция (RMP) – плазма манфий (N14)

Касаллик анамнези, клиник кўрик ва лаборатория-инструментал тадқиқотлар натижаларига асосланиб беморга қуйидаги ташхис қўйилди:

Асосий ташхис: Токсикодермия (Лайел синдроми)? Асорати: Ёрғоқ гангренаси.

Касаллик асоратлари: сепсис, инфекцион-токсик шок, респиратор дистресс-синдром, аритмия, полиорган етишмовчилиги синдроми, тромбоз, тромбоэмболия, ТЭЛА, инсульт, нажас тутолмаслик, депрессия (анатомик нуқсонлар туфайли), жинсий олат деформацияси, эректил дисфункция, ўлим (25–90 %).

Дифференциал диагноз:

венерик лимфогранулематоз, чов гранулёмаси, захм, юмшоқ шанкр, йирингли гидраденит, фурункул, карбункул, абсцесс, сарамас, флегмона, токсикодермия, кўп шаклли экссудатив эритема.

Даволаш принциплари:

– Эрта аниқлаш

– Даво муолажаларини зудлик билан бошлаш

– Кенг спектрли антибиотикларни қўллаш

– Шокка қарши терапия (реанимация шароитида)

– Жарроҳлик муолажалари ва санация қилиш

– Инфузион терапия (аминокислоталар, қон препаратлари)

– Гипербарик оксигенотерапия

– Гемодиализ

– Плазмоферез

Реконструктив ва пластик жарроҳлик амалиётлари

Хулоса. Тақдим этилган клиник кузатувда кам учрайдиган Фурнье гангренаси перианал ва генитал соҳаларнинг тез ривожланадиган, полимикроб этиологияга эга бўлган, оғир некротик-йирингли инфекцион жараёни сифатида тавсифланади. Клиник натижалар шуни кўрсатадики, прогноз, аввало, эрта диагностика, шошилинч радикал жарроҳлик аралашуви ҳамда комплекс интенсив терапияни ўз вақтида бошлашга бевосита боғлиқ. Даволаш чора-тадбирларининг кечиктирилиши септик шок ва кўп аъзоли етишмовчилик ривожланишига олиб келиб, юқори леталлик кўрсаткичларини белгилайди.

АДАБИЁТЛАР

1. Алиев С.А., Алиев Е.С., Зейналов В.М. Болезнь Фурнье в современных современных представлениях. Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова. 2014 г.; (4): 34–39. [Алиев С.А., Алиев Э.С., Зейналов В.М. Болезнь Фурнье в свете современных представлений. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2014 г.; (4): 34–39. (На русск.)]

2. Гринев М.В., Сорока И.В., Гринев К.М. Гангрена Фурнье – модель некротизирующего фасцита (клинические и патогенетические аспекты). Урология. 2007 г.; (6): 69–73. [Гринев М.В., Сорока И.В., Гринев К.М. Гангрена Фурнье – модель некротического фасциита (клинико-патогенетические аспекты). Урология. 2007 г.; (6): 69–73. (На русск.)]

3. Ефименко Н.А., Привольнев В.В. Гангрена Фурнье. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. 2008 г.; 10 (1): 34–42. [Ефименко Н.А., Привольнев В.В. Гангрена Фурнье. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008 г.; 10 (1): 34–42. (На русск.)]
4. Каштальян М.А., Герасименко О.С., Околец В.П., Масунов К.Л. Хирургическое лечение некротических мягких тканей. Шпитальная Хирургия. 2013 г.; (3): 96-98. [Каштальян М.А., Герасименко О.С., Околец В.П., Масунов К.Л. Хирургическое лечение некротизирующих инфекций мягких тканей. Шпитальная хирургия. 2013 г.; (3): 96–98. (На русск.)]
5. Привольнев В.В. Гангрена Фурнье. Мед. вестн. МВД. 2013 г.; 67 (6): 26–32. [Привольнев В. В. Гангрена Фурнье. Медицинский вестник МВД. 2013 г.; 67 (6): 26–32. (На русск.)]
6. Тимербулатов В.М., Хасанов А.Г., Тимербулатов М.В. Гангрена Фурнье. Хирургия. Ж им. Н.И. Пирогова. 2009 г.; (3): 26–28. [Тимербулатов В.М., Хасанов А.Г., Тимербулатов М.В. Гангрена Фурнье. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2009 г.; (3): 26–28. (На русск.)]
7. Черепанин А.И., Светлов К.В., Чернов А.Ф., Бар-мин Е.В. Другой взгляд на «болезнь Фурнье в хирургической практике». Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова. 2009 г.; (10): 47–50. [Черепанин А.И., Светлов К.В., Чернов А.Ф., Бармин Е.В. Другой подход к болезни Фурнье в хирургической практике. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2009 г.; (10): 47–50. (На русск.)]
8. Агостини Т., Мори Ф., Перелло Р. и др. Успешный комбинированный подход к лечению тяжелой гангрены Фурнье. Indian. J. Plast. Surg. 2014; 47:132–136.
9. Альтарак С., Катусин Д., Крница С. и др. Гангрена Фурнье: этиология и анализ исходов у 41 пациента. Urol. Int. 2012; 88: 289–293.
10. Barreda JT, Scheiding MM, Fernandez CS и др. Гангрена Фурнье. Ретроспективное исследование 41 случая. Cir. Esp. 2010; 87: 218–223.
11. Бенджеллун Э.Б., Суики Т., Якла Н. и др. Гангрена Фурнье: наш опыт лечения 50 пациентов и анализ факторов, влияющих на смертность. WJES. 2013; 8: 1–5.
12. Гангрена Фурнье Эке Н.: обзор 1726 случаев. British J. Surg. 2000; 87: 85–87.
13. Эскитасчиоглу Т., Озязган И., Корух А. и др. Опыт 80 случаев гангрены Фурнье и «травмы» как триггерного фактора в этиопатогенезе. Ulus. Travma Acil. Cerrahi Derg. 2014; 20: 265–274.

УДК:616-002.621-07-08

БИРЛАМЧИ СЕРОПОЗИТИВ ЗАҲМ ХОЛАТИ

А.Б. РАХМАТОВ, А.Р. АКРОМОВ, С.Ш. БЕГИМКУЛОВ

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази

РЕЗЮМЕ

«СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОГО СЕРОПОЗИТИВНОГО СИФИЛИСА»

А.Б. Рахматова и соавт.

Приводится клиническое наблюдение больного с осложненной формой первичного сифилиса, выраженным регионарным лимфаденитом, причиной которой являлась нерациональная наружная терапия.

Ключевые слова: Первичный сифилис, твердый шанкр, диагностика, серодиагностика, лечение.

SUMMARY

«CASE OF PRIMARY SEROPOSITIVE SYPHILIS»

A.B. Rahmatov and co-authors

A clinical case report is presented of a patient with a complicated form of primary syphilis, characterized by pronounced regional lymphadenitis, which was caused by inappropriate topical therapy.

Key words: Primary syphilis, hard chancre, diagnosis, serodiagnosis, treatment.

ХУЛОСА

«БИРЛАМЧИ СЕРОПОЗИТИВ ЗАХМ ҲОЛАТИ» МАҚОЛАСИГА

А.Б. Рахматов ва хаммуал.

Бирламчи захмнинг оғирлашган шакли, яққол намоён бўлган регионар лимфаденит билан касалланган беморнинг клиник кузатуви келтирилган, унинг сабаби норационал ташқи терапия бўлган.

Калит сўзлар: бирламчи захм, қаттиқ шанкр, диагностика, серодиагностика, даволаш.

Захм (syphilis) – сурункали юқумли касаллик бўлиб, оқиш трепонема қўзғатади. Инфекция асосан жинсий йўл билан юқади, аммо трансплацентар (туғма захм), маиший алоқа (маиший захм) ва қон қуйиш (гемотрансфузия йўли) орқали юқиши мумкин [1, 2, 4].

Захм касаллигининг қўзғатувчиси *Spirochaetales* тартиби, *Spirochaetaceae* оиласи, Treponema авлодига мансуб оқиш трепонемадир (*Treponema pallidum*). Микроскоп остида кўрилганда у штопорга ўхшаш спиралсимон микроорганизм бўлиб, ўртача 8–14 та бир хил катталикдаги бир текис жингалакларга эга. Оқиш трепонема кучли ҳаракатчанликка эга (илгариланма, маятниксимон, контрактил, ротатор ҳаракатлар). У уч қаватли мембрана, ҳужайра девори ва мукополисахарид капсуласимон модда билан қопланган. Турли хил экзо- ва эндоген омиллар (хусусан, антибиотиклар) оқиш трепонеманинг баъзи биологик хусусиятларини ўзгартирди. Уларнинг таъсирида у цисталар ва L-формаларга (омон қолиш шакллари) айланиши мумкин, улар иммунитет пасайганда спиралсимон вирулент турларга айланиши ва касалликнинг фаол намоён бўлишига олиб келиши мумкин [1, 4, 7].

Оқиш трепонема организмга шикастланган тери ёки шиллиқ қаватлар орқали киради. Кириш дарвозалари шунчалик аҳамиятсиз бўлиши мумкинки, улар сезилмайди. Зарарланишдан сўнг оқиш трепонемалар лимфа ёриқлари ва периваскуляр лимфа бўшлиқларини тўлдиради. Ана шундан кейингина улар майда қон томирлари бўшлиқлари ва деворларида топилади (лимфа системасига кучли тропизм бўлишига сабаб шуки, оқиш трепонема факультатив анаэробдир). Трепонемалар лимфа тизими бўйлаб ҳаракатланиши билан бирга, қон оқими орқали барча аъзо ва тўқималарга тарқалади [4, 5].

Оқиш трепонема кирган жойда бирламчи сифилома (қаттиқ шанкр) пайдо бўлади. Касаллик юққан вақтдан бошлаб то касалликнинг биринчи белгиси пайдо бўлгунча инкубацион давр бошланади. Бу ўртача 3 ҳафтагача давом этади. Бироқ иммунитет танқислиги, алкоголизм билан оғриган одамларда бу давр қисқариши; ёки антибиотикларни кичик дозаларда қўллашда узайиши ҳолатлари қайд этилган [1, 4].

Қаттиқ шанкр инкубацион давр тугагандан сўнг тери ёки шиллиқ қаватларга оқиш трепонемалар кирган жойда ҳосил бўлади. Қаттиқ шанкр тўғри юмалоқ ёки овал шаклдаги, кескин аниқ чегараларга эга бўлган ликопча шаклидаги ягона эрозия бўлиб, одатда 1 см гача, лекин ундан ҳам каттароқ бўлиши мумкин. Эрозияларнинг ранги гўштсимон қизил бўлади. Эрозиядан ажраладиган суюқлик сероз, оз миқдорда бўлиб, шанкрга ялтироқ, «лакланган» кўриниш беради. Эрозия асосида қаттиқ тоғайсимон консистенцияли инфильтрат пайпасланади. Ярали қаттиқ шанкрнинг четлари баландроқ, инфильтрат кескинроқ ифодаланган бўлади. Ярали қаттиқ шанкр битгандан сўнг чандиқ қолдиради, эрозив шанкр эса изсиз битади. Бирламчи сифилома бироз оғриқли ёки ҳеч қандай субъектив сезгиларни келтириб чиқармайди. Бирламчи сифилома ажралмасида қоронғи майдонда текширилганда оқиш трепонема осон топилади [3].

Бирламчи сифиломанинг атипик хиллари бирмунча кам учрайди, булар одатда шанкр-амигдалит, шанкр-панариций, индуратив шишдир.

Шанкр-панариций клиник манзараси жиҳатидан стрептококк этиологияли банал панарицийга ўхшаб кетади (охирги фаланганинг тўқмоқсимон шишиб кетиши, кескин оғриқли бўлиши). Қаттиқ инфильтрат, ўткир яллиғланиш эритемасининг йўқлиги ва айниқса, регионар (тирсак лимфа тугунлари соҳасида) лимфаденит ташхис қўйишни осонлаштиради.

Индуратив шиш бирламчи захмнинг кўриниши сифатида катта жинсий лаблар, ёрғоқ ёки жинсий олат бошчасини қопловчи тери (кертмак) соҳасида, яъни лимфа томирлари кўп бўлган жойларда жойлашади. Ушбу соҳаларнинг шишиши кузатилади. Тўқималар қаттиқлашган, босилганда ботиқчалар ҳосил бўлмайди. Индуратив шиш кўринишидаги атипик қаттиқ шанкрни ташхислашда регионар лимфаденит, анамнез, жинсий шерикни текшириш маълумотлари ва трепонемага қон серологик текширувининг ижобий натижалари (бирламчи даврнинг иккинчи ярмида) ҳам ёрдам беради.

Шанкр-амигдалит битта бодомча безининг катталашиб, қаттиқлашиб қолиши билан намоён бўлади, эрозия ва яра бўлмаган ҳолатида (агар бодомча безида захмнинг бирламчи давридаги эрозия ёки яра бўлса, у ҳолда бодомча безида жойлашган бирламчи захм деб айтилади). Бодомча безидаги қаттиқ шанкр ярали, ангинасимон (шанкр-амигдалит) ёки ангинасимон фонида комбинацияланган – ярали шаклда бўлиши мумкин. Ярали хилида бодомча бези катталашган, қаттиқ бўлиб, унда гўштдор-қизил овалсимон, четлари ясси ва текис яра жойлашган бўлади. Яра атрофидаги шиллиқ парда гиперемияланган.

Ангинасимон шанкрда эрозия ёки яра бўлмайди, бодомча безининг бир томонлама сезиларли даражада катталашиши кузатилади. У асалранг-тўқ қизил рангга киради, оғриқсиз, қаттиқ бўлади. Жараён ангинадан бир томонлама зарарланиши, оғриқнинг йўқлиги ва ўткир яллиғланиш гиперемияси билан фарқ қилади. Умумий аҳволи ўзгармаган, тана ҳарорати ме-

ъёрида. Бодомча бези атрофида ҳам яққол яллиғланиш белгилари йўқ, шанкрнинг кескин чегаралари мавжуд, иситма ва ютиш пайтида оғриқ йўқ. Бодомча безини шпатель билан пайпаслаганда унинг эластиклиги сезилади. Бундай ҳолларда бодомча без юзасида кўп миқдорда рангпар трепонемалар осон топилади. Бўйиннинг пастки жағ бурчагидаги регионар склераденит (лимфа тугунлари 1 см дан 2–3 см гача, ҳаракатчан, зич-эластик консистенцияли, атрофдаги тўқималар билан бирикмаган, оғриқсиз) ва қоннинг серологик реакциялари мусбат бўлиши ташхис қўйишга ёрдам беради.

Қаттиқ шанкр асоратларига баланит, баланопостит, фимоз, парафимоз, гангрена ва фагеденизм киради. Баланит ва баланопостит қаттиқ шанкрнинг энг кўп учрайдиган асоратлари ҳисобланади [1, 4, 5]. Улар бактериал ёки трихомонад инфекциянинг қўшилиши натижасида пайдо бўлади. Бунда шанкр атрофида шиш, ёрқин эритема, эпителий мацерацияси пайдо бўлади, шанкр юзасида ажралма сероз-йирингли бўлади. Охирги ҳолат оқиш трепонемаларни аниқлашни, шунингдек ташхис қўйишни сезиларли даражада қийинлаштиради. Яллиғланиш ҳодисаларини бартараф этиш учун натрий хлориднинг изотоник эритмаси билан примочка қилинади (1–2 кун), бу кўпчилик ҳолларда такрорий текширишларда тўғри диагноз қўйишга имкон беради.

Баланопостит жинсий олат бошчасини қопловчи тери (кертмак)нинг торайишига олиб келиши мумкин, бу эса олат бошчасини очишга имкон бермайди. Бу ҳолат фимоз деб аталади. Фимозда жинсий олат бошчасини қопловчи тери (кертмак) шиши натижасида олат катталашган, қизарган, оғриқли бўлиб кўринади. Тож эгатида ёки чекка жинсий олат бошчасини қопловчи тери (кертмак) нинг ички варағида жойлашган қаттиқ шанкрни оч трепонемага ажратиб текшириш мумкин эмас. Регионар лимфа тугунларининг катталашиб кетгани захм диагностикасини осонлаштиради, шу лимфа тугунларининг пунктатидан касаллик қўзғатувчиси қидирилади. Фимозда зўрлик билан олат бошини очишга уриниш парафимоз («бўғилиш») деб аталадиган бошқа асоратга олиб келиши мумкин, бунда шишган ва инфильтрацияланган препуциал ҳалқа бошни сиқади. Қон ва лимфа айланишининг механик бузилиши натижасида шиш кўпаяди. Агар ўз вақтида чора кўрилмаса, олат боши ва уни қопловчи тери (кертмак) тўқималари нобуд бўлиши мумкин. Парафимознинг бошланғич даврида жинсий олат бошчасини қопловчи тери (кертмак)нинг шишган бўшлиғидан сероз суюқликни чиқариб юбориш (бунинг учун юпқалашган терини стерил игна билан кўп марта тешиш) ва бошни «тўғрилашга» ҳаракат қилиш керак. Самара бўлмаганда, жинсий олат бошчасини қопловчи тери (кертмак)ни кесишга тўғри келади.

Қаттиқ шанкрнинг анча оғир, лекин кам учрайдиган асоратлари гангрена ва фагеденизмдир. Улар заифлашган беморларда ва алкоголикларда фузоспириллёз инфекциясининг қўшилиши натижасида кузатилади. Шанкр юзасида кирқора ёки қора тусли пўстлоқ ҳосил бўлади (гангренизация), бу пўстлоқ бирламчи сифиломадан ташқарига ҳам тарқалиши мумкин (фагеденизм). Пўстлоқ остида кенг яра бўлиб, жараённинг ўзи тана ҳароратининг кўтарилиши, қалтираш, бош оғриғи ва бошқа умумий ҳодисалар билан бирга кечиши мумкин. Гангреноз яра битгандан кейин қўпол чандиқ қолади.

Регионар лимфаденит (склераденит) бирламчи захмнинг иккинчи муҳим симптоми ҳисобланади. У қаттиқ шанкрдан 7–10 кун ўтгач пайдо бўлади. Бу қаттиқ шанкрга энг яқин лимфа тугунининг диаметри 2–3 см гача катталашиши бўлиб, у қаттиқ эластик бўлиб қолади, атрофдаги тўқима ва тери билан бирикмайди, оғриқсиз бўлади. Унинг устидаги тери ўзгармаган. Минтақавий лимфаденит узоқ давом этади ва махсус даволанишга қарамай, аста-секин тузалади [6]. Бирламчи сифилома жинсий аъзоларда жойлашганда чов лимфаденити кўпинча икки томонлама бўлади (ҳатто қаттиқ шанкр бир томонда жойлашган бўлса ҳам). Бу лимфа тизимининг яхши ривожланган анастомозлари туфайли юзага келади (1 ва 2-расмларга қаранг).

Захм лимфангити (лимфа томирларининг яллиғланиши) бирламчи захмнинг учинчи белгисидир. У оғриқсиз зич чилвир кўринишида ривожланади [1, 2, 7].

Қаттиқ шанкрнинг типик ҳолларида дифференциал диагностика қийинчилик туғдирмайди ва жуда характерли симптоматикага асосланади. Бироқ атипик клиник кўринишда ёки асоратланган шанкрларда бир қатор касалликлар билан қиёсий ташхис ўтказишга тўғри келади.

Шанкрсимон пиодермия кам учрайди, лекин қаттиқ шанкр билан қиёсий ташхислашда энг катта қийинчиликлар туғдиради. Касалликни стрептококк келтириб чиқаради. Бирламчи сифиломага жуда ўхшаб кетадиган якка эрозия ёки аксари яра пайдо бўлади: шакли думалоқ, четлари ва туби қалин, ғадир-будур, сероз ёки сероз-йирингли суюқлик оз миқдорда ажралиб туради, кўпинча регионар лимфаденит бошланиб, сифилитик лимфаденитнинг ҳамма белгилари кўзга ташланади. Инфильтрат доимо яра чегарасидан чиқиб туради. Лимфа тугунлари пунктатида трепонемаларнинг йўқлиги, оқиш трепонема бўйича кўп марта ўтказилган текширувларнинг салбий натижалари асосида масала узил-кесил ҳал қилинади.

Шанкроид (юмшоқ шанкр) Африка, Жануби-Шарқий Осиё, Америка мамлакатларида учрайди.

Касаллик қўзғатувчиси Haemophilis Дукрей стрептобацилласи ҳисобланади [4, 7, 8]. Юқтириш фақат жинсий йўл билан содир бўлади. Шанкроид учун қисқа инкубацион давр хос бўлиб, у эркакларда 2–3 кун, баъзан 2–3 ҳафта, аёлларда 2–3 ҳафтадан 3–5 ойгача давом этади. Стрептобациллалар кирган жойда қип-қизил рангли кичкина шишган доғ пайдо бўлади. Эртаси куни доғ устида папула, сўнгра тиниқ суюқликли пуфакча ҳосил бўлади. Пуфакча таркиби хиралашади ва йирингли суюқлик ҳосил бўлади. 3–4 кундан кейин пустула ёрилади ва соғлом тери сатҳидан бироз кўтарилиб турадиган, периферик ўсишга мойил яра ҳосил бўлади. Яра юмалоқ, нотўғри, четлари эзилган, ўйилган, юмшоқ, туби нотекис. Туби сарғиш-кулранг карашт билан қопланган. Яранинг четлари кўтарилиб туради ва ўткир яллиғланиш ҳалқага эга бўлади. Пайпаслаб кўрилганида яранинг туби юмшоқ консистенцияли бўлади. Зўрайиш 2–4 ҳафтадан кейин тўхтайди, яллиғланиш жараёни аста-секин камаяди, натижада яралар грануляцияланади ва чандиқлар ҳосил бўлади.

Ўз мисолимизни келтирамиз: Гулистон шаҳрида яшовчи 2001 йилда туғилган бемор Н.И. 2025 йил 25 декабрда РИДВваКИАТМнинг маслаҳат поликлиникасига жинсий олатда жойлашган тошмалардан шикоят қилиб мурожаат қилди. Ўзини бир ойдан буён касал деб ҳисоблайди. Касалликнинг келиб чиқиш сабабини 2 ой олдин нотаниш аёл билан ҳимояланмаган жинсий алоқа қилгани билан боғлайди. Бу ҳақда бошқа маълумот йўқ. Дастлаб бемор яшаш жойидаги урологга мурожаат қилган ва у ердан РИДВваКИАТМга юборилган. Анамнез тўлиқ йиғилиб, кўрикдан ўтказилгандан сўнг беморга умумий ва серологик текширувлар ўтказилди.

Амбулатор кўрикда беморнинг умумий аҳволи қониқарли, ҳуши жойида. Суяк-мушак тизими деформациясиз. Бурун орқали нафас олиш, эркин. Ўпкада везикуляр нафас, хириллашлар йўқ, SPO2-99 %. Юрак тонлари аниқ, АБ 120/80 мм.сим.уст. пульс-ритмик, дақиқасига 72 зарба. Қорни бироз шишган, оғримайди. Жигар ва талоқ катталашмаган. Буйрак соҳасига уриш симптоми: иккала томондан манфий.

Status localis: Тери патологик жараён чегараланган, асимметрик, яллиғланишли характерга эга бўлиб, патологик элементлар эрозиялар, қалоқлардан иборат. Улар олат бўйни терисида жойлашган. Юқорида кўрсатилган соҳада аниқ чегарали, овал шаклли, ўлчами 1,5–2,0 см, туби тоза, қизил рангли («гўштли»), четлари ликопчасимон кўтарилган, инфильтрацияланган иккита эрозия жойлашган. Эрозиялар юзасида оз миқдордаги сероз ажралма ҳисобига ялтироқ, лакланган кўриниш кузатилади. Пайпаслаб кўрилганида эрозия асоси қаттиқ-тоғайли консистенцияли. Эрозиялар сероз қалоқлар билан қопланган. Икки томондаги чов регионар лимфа тугунлари каптар тухуми катталигида катталашган, қаттиқ-эластик консистенцияли, оғриқсиз, атрофдаги тўқималарга бирикмаган. Катталашган лимфа тугунлари устидаги тери ўзгармаган. Жинсий олат баланит типи бўйича катталашган, консистенцияси қаттиқ-эластик. Уретрадан ҳеч қандай ажралма кузатилмайди.



1-расм. Жинсий олатда қаттиқ шанкрнинг намоён бўлиши ва яққол сезиларли регионар склераденит (икки томонлама) (олдиндан кўриниш).



2-расм. Жинсий олатда қаттиқ шанкрнинг намоён бўлиши ва яққол сезиларли регионар склераденит (икки томонлама) (ён томондан кўриниши).

Лаборатория таҳлиллари натижалари:
ИХА-тест – positive
RPR-тест – 4+
РПГА-тест – 4+

РМП плазма билан – 4+

РПГА миқдорий – 4+ (1 : 320)

Трепонема паллидум антигенига IgM синфидаги антитаначаларни аниқлаш учун ИФА текшируви – 1,834 пг/мл (0–0.2)

Захмни ИХЛА усулида аниқлаш: Анти-ТП (жами) – 7,124 с/ко (< 1.0 негатив, > 1.0 позитив)

Қора майдонли микроскопия – Тр.паллидум – аниқланмади (бир марта).

ИФА ОИВ – манфий (29.12.2025 йилдаги Но27929-сон РИДВваКИАТМ Сирдарё ҳудудий филиали)

Якуний клиник ташхис: Бирламчи серопозитив захм.

Асорати: Ўткир баланит.

Оилавий шароитларни ҳисобга олган ҳолда, бемор РИДВваКИАТМ Сирдарё филиалига стационар даволанишга юборилди, у ерда беморга Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг мавжуд стандартларига мувофиқ ЖЙОЮИК бўйича тадқиқотлар ўтказилди.

Беморга дерматовенерология ва тиббий косметология клиник стандартларига мувофиқ даволаш буюрилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2025 йил 15 сентябрдаги 287-сонли буйруғи):

Бензилпенициллин натрийли тузи 1 млн ТБ дан ҳар 6 соатда (кунига 4 марта) мушак орасига 20 кун давомида, курсга 80 млн ТБ

Метронидазол 500 мг/100 мл в/и кунора № 5

Флуконазол 2 мг/мл 100 мл в/и кунора № 5

Аскорбин кислотаси 5 % 2 мл м/о № 0

Лактофилтрум 1 таблеткадан кунига 3 марта 20 кун

Метилен кўки 3 кун давомида кунига 2 марта

Оксикорт малҳами 4-кундан бошлаб кунига 2 марта суртилсин.

Касалхонага ётқизилганда беморнинг аҳволи қониқарли эди. Бензилпенициллиннинг иккинчи инъекциясидан сўнг беморда тана ҳароратининг 40°C гача кўтарилиши, қалтираш, бош оғриғи, миалгия кўринишидаги Лукашевич-Герксгеймер реакцияси ривожланди (касаллик тарихи № 954). Эртаси куни эрталаб барча тасвирланган белгилар йўқолди. Бемор даволовчи шифокори томонидан пенициллин юборилганда шунга ўхшаш реакция бўлиши ҳақида огоҳлантирди.

Шундай қилиб, асоратланган бирламчи серопозитив захмнинг тақдим этилган клиник ҳолати муҳим илмий-амалий аҳамиятга эга, чунки ташхис қўйиш ва рационал терапияни танлашда маълум қийинчиликлар мавжуд. Аниқ ташхис қўйишга имкон берадиган кўпгина омиллар (эпидемиологик анамнез, клиник кўринишларнинг характери, серологик таҳлил натижалари, асоратларнинг мавжудлиги) ҳисобга олиниши керак. Ҳозирги вақтда дерматологлар бирламчи захм билан оғриган беморларни камдан-кам ҳолларда кузатишга муваффақ бўлишмоқда, шунинг учун тавсифланган кузатув ушбу венерик касалликнинг мавжудлигини эслатади.

АДАБИЁТЛАР

1. Адаскевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. 2006. – 362 с.
2. Арифов С.С. Клиническая дерматология и венерология. 2008.– 348 с.
3. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг «Sifilis» нозологияси бўйича миллий клиник протоколлари. 2025. – 76 б.
4. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С, Иванова О.Л. Дерматовенерология миллий қўлланма. 2011. – 942 с.
5. Фитспатрик Т., Жонсон Р., Вулф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология атлас-справочник. 2007. – 209 с.
6. Цветкова Г.М., Мордовсев В.К. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи. М.: Медицина, 1986. – 304 с.
7. Bolognia J.L., Schaffer J.V., Cerroni L. Dermatology fourth edition. 2018. 3046 p.
8. James G.H. Dinulos. Habif's Clinical Dermatology seventh edition. 2021. 1304 p.

УДК: 616.513.66-036-07-08

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КРАСНОГО ВОЛОСЯНОГО ЛИШАЯ ДЕВЕРЖИ

***А.Б. РАХМАТОВ,* Х.И. НАСИМОВ, Д.Ш. КАДИРОВА, К.И. МАХАМАТОВА**

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

XULOSA

ДЕВЕРЖИНИНГ ҚИЗИЛ ТУКЛИ ЛИШАЙИНИНГ КЛИНИК ҲОЛАТИ

А.Б. Раҳматов, Х.И. Насимов, Д.Ш. Кадирова, К.И. Маҳаматова

Мақолада Девержининг қизил сочли кератози (Pityriasis Rubra Pilaris) клиник ҳолати, терининг типик кўринишлари тавсифи, комплекс текширув натижалари ва ушбу дерматознинг этиопатогенези ҳақидаги замонавий тасаввурлар келтирилган. Ташхисни тасдиқловчи ва касалликнинг патогенетик механизмларини очиб берувчи лаборатор ва иммунологик тадқиқотлар таҳлили ўтказилган. Тизимли ретиноидлар ва глюкокортикостероидларни қўллашни ўз ичига олган замонавий даволаш усуллари кўриб чиқилган. Ижобий натижаларга эришишда комплекс ва мультидисциплинар ёндашувнинг аҳамияти таъкидланган.

Калит сўзлар: қизил тукли кепаксимон лишай, клиника, диагностика, даволаш.

SUMMARY

CLINICAL CASE OF PITYRIASIS RUBRA PILARIS (DEVERGIE'S DISEASE)

A.B. Rakhmatov, Kh.I. Nasimov, D.Sh. Kadirova, K.I. Makhamatova

This article presents a clinical case of Pityriasis Rubra Pilaris (Devergie's disease), including a description of typical cutaneous manifestations, results of comprehensive diagnostics, and current understanding of the etiopathogenesis of this dermatosis. An analysis of laboratory and immunological studies is provided, which confirms the diagnosis and the pathogenetic mechanisms of the disease. Modern treatment modalities are reviewed, including the use of systemic retinoids and corticosteroids. The importance of a complex and multidisciplinary treatment approach for achieving positive outcomes is emphasized.

Keywords: pityriasis rubra pilaris, clinical presentation, diagnosis, treatment.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КРАСНОГО ВОЛОСЯНОГО ЛИШАЯ ДЕВЕРЖИ

А.Б. Рахматов, Х.И. Насимов, Д.Ш. Кадирова, К.И. Махаматова

В статье представлен клинический случай красного волосяного отрубевидного лишая Девержи с описанием типичных кожных проявлений, результатов комплексного обследования и современных представлений об этиопатогенезе данного дерматоза. Проведён анализ лабораторных и иммунологических исследований, подтверждающих диагноз и патогенетические механизмы заболевания. Рассмотрены современные методы лечения, включая использование системных ретиноидов и глюкокортикостероидов. Отмечена важность комплексного и междисциплинарного лечения для достижения положительных результатов.

Ключевые слова: красный волосяной отрубевидный лишай, клиника, диагностика, лечение.

Заболевание впервые было описано Claudius Tarral в 1835 году как вариант псориаза. В 1856 году Alphonse Devergie подробно описал клиническую картину и выделил его как самостоятельную нозологическую форму. В 1889 году Ernest Besnier ввел термин «pityriasis rubra pilaris», который используется в современной литературе. МКБ-10 код: L44.0.

Красный волосяной лишай Девержи (КВЛ, питириаз красный волосяной отрубевидный, болезнь Девержи, pityriasis rubra pilaris - PRP) представляет собой редкое хроническое папулосквамозное воспалительное заболевание кожи неизвестной этиологии, характеризующееся фолликулярными гиперкератотическими папулами, эритематозными бляшками оранжево-красного цвета с характерными участками непораженной кожи между очагами поражения и диффузной ладонно-подошвенной кератодермией [1].

Распространенность заболевания составляет 1 случай на 5000-50000 пациентов с впервые возникшими кожными заболеваниями в зависимости от региона (Великобритания - 1:5000, Индия – 1:50000) [3, 4]. Заболевание поражает

людей всех рас, соотношение мужчин и женщин примерно равное. Характерно бимодальное возрастное распределение с двумя пиками заболеваемости: в первом и пятом десятилетиях жизни [8].

Патогенез. В патогенезе выявлены нарушения регуляции провоспалительных путей интерлейкина (ИЛ)-23/Т-хелперов 17 и нарушение барьерной функции эпидермиса и кожи. Существуют доказательства значительного совпадения патогенеза псориаза и красного волосяного лишая (КВЛ), что подтверждает с успехом биологических агентов терапии псориаза при их использовании для его лечения. Проведенные генетические исследования предоставляют доказательства того, что мутации гена CARD14 (caspase recruitment domain family member 14 – семейство доменов рекрутинга каспаз, член 14) связаны в первую очередь с семейным КВЛ (тип V). Показано, что CARD14 играет роль в активации нуклеарного фактора каппа-би, провоспалительного медиатора. Предложен термин CAPE, или папулезно-сквамозные высыпания, связанные с CARD14, описывающим людей с мутациями CARD14, которые проявляют признаки псориаза и семейного КВЛ. Перекрытие мутаций CARD14 и клинических проявлений псориаза и семейного КВЛ предполагает общие пути патогенеза и может стать темой для будущих исследований [1, 10].

Гипотеза о роли дефицита витамина А основана на сходстве клинической картины КВЛ с фринодермой и положительном ответе на терапию системными ретиноидами. Предполагается дефицит или дисфункция ретинол-связывающего белка, однако сывороточный уровень витамина А у большинства пациентов находится в пределах нормы [11]. Клиническая эффективность ретиноидов, вероятно, обусловлена не столько восполнением дефицита, сколько их фармакологическим действием на кератинизацию и иммунную систему [13].

Потенциальной причиной может быть так же злокачественные новообразования (ЗНО), что позволяет предположить: КВЛ может быть паранеопластической сыпью (паранеопластическая форма КВЛ). Сопутствующие ЗНО наблюдались у 8,2–10 % людей с КВЛ [3, 4]. Выявлено несколько типов рака: хронический лимфоцитарный лейкоз, холангиокарцинома, рак предстательной железы, миелодиспластический синдром, аденокарцинома легких, недифференцированный метастатический плоскоклеточный рак, рак толстой кишки, папиллярный уротелиальный рак и церебральная менингиома. [13]. Предполагается возможная связь между ЗНО и КВЛ, и клиницисты должны знать, что КВЛ или КВЛ-подобные высыпания могут быть связаны с неопознанным раком [11,12].

Патофизиология КВЛ до сих пор полностью не изучена, что приводит к неопределенности в отношении того, что вызывает или запускает заболевание. В качестве потенциальных триггеров манифестации или обострения заболевания описаны: инфекции (стрептококковая, цитомегаловирусная, Varicella zoster, ВИЧ), травмы кожи, инсоляция, вакцинация (включая COVID-19), прием лекарственных препаратов (сорафениб, инсулин, иматиниб, телапревир), аутоиммунные заболевания. Однако причинно-следственная связь убедительно не доказана, и эти ассоциации могут носить случайный характер [8].

Клиника. Клинические проявления КВЛ характеризуются полиморфизмом и стадийностью развития. Классическая триада включает: фолликулярные гиперкератотические папулы, эритематозные бляшки с островками непораженной кожи, ладонно-подошвенную кератодермию [2,11].

– Фолликулярные гиперкератотические папулы: мелкие конусовидные папулы красного или желтовато-красного цвета с роговыми пробками в устьях волосяных фолликулов (симптом «терки»):

– эритематозные бляшки: папулы сливаются в бляшки с характерным оранжево-красным или лососевым оттенком, покрытые мелкопластинчатыми чешуйками (отрубевидное шелушение);

– «островки непораженной кожи» (nappes claires): патогномоничный признак - четко очерченные участки здоровой кожи среди пораженных областей;

– ладонно-подошвенная кератодермия: диффузное утолщение кожи ладоней и подошв оранжево-желтого цвета с гиперкератозом и болезненными трещинами;

– эритродермия: при генерализованных формах поражение > 90 % поверхности тела с интенсивным зудом, жжением и стянутостью кожи. Возможно развитие эктропиона при поражении лица.

Характер распространения: у взрослых – цефалокаудальное (от головы к стопам), начало с волосистой части головы и лица; у детей – может начинаться с туловища или нижних конечностей [3, 9, 14].

Классификация КВЛ основана на возрасте начала заболевания, клинических особенностях, течении и прогнозе.

Тип I – Классический взрослый (Classic adult-onset PRP). Наиболее частый вариант (55 % случаев). Начало в возрасте 40-50 лет. Характерно цефалокаудальное распространение с началом с волосистой части головы и лица. Спонтанная ремиссия наблюдается у 80 % пациентов в течение 1-3 лет.

Тип II – Атипичный взрослый (Atypical adult-onset PRP). Редкий вариант (5 %). Характеризуется ихтиозиформной дерматикой, ламинарной кератодермией ладоней и подошв, выраженной алопецией. Хроническое течение длительностью > 20 лет. Спонтанная ремиссия наблюдает-

ся менее чем у 20 % пациентов. Требует дифференциальной диагностики с эритродермическим грибовидным микозом и синдромом Сезари.

Тип III – Классический ювенильный (Classic juvenile-onset PRP). Составляет 10 % случаев. Клинически схож с типом I, но с ювенильным началом. Эритродермия развивается реже. Поражение волосистой части головы, лица, верхней части туловища с ладонно-подошвенной кератодермией.

Тип IV – Ограниченный ювенильный (*Circumscribed juvenile-onset PRP*). Наиболее частая ювенильная форма (25 % всех случаев). Локализованные очаги поражения на разгибательных поверхностях коленей и локтей, фолликулярный кератоз. Отсутствие эритродермии. Благоприятное течение.

Тип V – Атипичный ювенильный (Atypical juvenile-onset PRP). Редкий вариант (5 %). Семейная форма с аутосомно-доминантным наследованием, ассоциированная с мутациями CARD14. Начало в первые 2 года жизни. Могут наблюдаться склеродермоидные изменения кистей. Хроническое персистирующее течение.

Тип VI – ВИЧ-ассоциированный (HIV-associated PRP). Развивается у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Характерны выраженные фолликулярные роговые пробки с формированием шипиков, более устойчивые к терапии по сравнению с типом I. Может сочетаться с конглобатными угрями, гидраденитом и шиповатым лишаем (синдром фолликулярной окклюзии) [1,7,13].

Диагностика КВЛД основывается на сочетании клинических и гистопатологических критериев. Клинические критерии диагностики: Фолликулярные кератотические папулы; Оранжево-красные бляшки; «Островки непораженной кожи»; Ладонно-подошвенная кератодермия. «Симптом терки».

Гистопатологические признаки: Гиперкератоз с чередованием ортокератоза и паракератоза в вертикальном и горизонтальном направлениях («шахматный паттерн»); Сохранный или утолщенный зернистый слой; Акантоз с широкими эпидермальными отростками и утолщенными супрапапиллярными пластинками; Расширение устьев фолликулов с роговыми пробками; Фокальный акантолитический дискератоз; Периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат в дерме.

Дополнительные методы. Дерматоскопия: нерегулярные линейные и точечные сосуды, округлые/овальные желтоватые зоны; Рефлекционная конфокальная микроскопия (в сложных случаях); Генетическое тестирование на мутации CARD14 (при подозрении на тип V); Тестирование на ВИЧ (всем пациентам с впервые установленным диагнозом) [3,6,15].

Дифференциальная диагностика. Основные заболевания для дифференциальной диагностики:

1. Псориаз: отличия PRP - оранжевый оттенок поражений, наличие «островков здоровой кожи», отсутствие феноменов стеаринового пятна и точечного кровотечения, сохранный зернистый слой эпидермиса при гистологии, большая резистентность к терапии.

2. Себорейный дерматит: при PRP более выраженное поражение, наличие типичных фолликулярных папул, ладонно-подошвенная кератодермия.

3. Грибовидный микоз/синдром Сезари: особенно при атипичном типе II PRP. Требуется гистологическое исследование с иммуногистохимией.

4. Красный плоский лишай, атопический дерматит, ихтиоз: дифференцируются по локализации, характеру высыпаний и гистологической картине [7, 12].

Лечение проводится по принципу «step-up therapy» с переходом на следующий уровень при недостаточной эффективности или непереносимости предыдущего. Первая линия терапии: Системные ретиноиды (Ацитретин, Изотретиноин) – нормализация процессов кератинизации, противовоспалительное действие, иммуномодулирующий эффект. Базовая наружная терапия: Эмоленты (вазелин, Эмолиум, Локобейз) – уменьшение сухости кожи, трещин, зуда, улучшение барьерной функции кожи, профилактика вторичной инфекции. Кератолитики (мочевина 5-10 %, салициловая кислота 2–5 %,) – для размягчения роговых наслоений, особенно на ладонях и подошвах. Топические кортикостероиды средней силы (Элоком, Адвантан) – для уменьшения воспаления и зуда. Вторая линия терапии: Иммунносупрессоры (Метотрексат, Циклоспорин, Азатиоприн) – для подавления патологического иммунного ответа и пролиферации кератиноцитов. Фототерапия – иммуносупрессивное и антипролиферативное действие. Третья линия терапии: Биологическая терапия (ингибиторы интерлейкина-17: Иксекизумаб, Секукинумаб., ингибиторы интерлейкина-23: Устекинумаб, Гуселькумаб., ингибиторы TNF-α: Инфликсимаб., новая биологическая терапия: Дупилумаб,) – обеспечивают таргетное блокирование провоспалительных цитокинов [4, 5].

Приводим наш пример

Пациентка Л. 2006 г.р, обратилась в консультативную поликлинику РСНПМЦДиК. При поступлении предъявляла жалобы на высыпания, локализованные на волосистой части головы, лице, туловище, обеих руках и ногах. Субъективно: зуд.

Anamnesis morbi: со слов пациентки, считает себя больной в течение 6 месяцев, причину заболевания ни с чем не связывает. Элементы сыпи первоначально появились в области ладоней, затем распространились на вышеуказанные области. По поводу данного заболевания пациентка неоднократно проходила лечение по месту жительства. Названия принимаемых препаратов не помнит. Считает, что от терапии был временный эффект. Пациентка обратился в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии по льготному направлению и была госпитализирована в стационар в отделение дерматомикологии с диагнозом: «Болезнь Девержи».

Anamnesis epidemiologica: за последние 6 месяцев пациентка получала амбулаторные и стационарные инъекционные процедуры. Гемотрансфузии не проводились, хирургические операции не выполнялись, у стоматолога не наблюдалась. За пределы страны не выезжала.

Anamnesis vitae: Пациентка росла и развивалась в удовлетворительных условиях. Пошла в школу в 7 лет. В настоящее время временно не трудоустроена. Перенесенные заболевания: ОРВИ. Семейное положение: старшая из двух детей. Младший брат здоров. Наследственная и генетическая предрасположенность к заболеваниям отсутствует. Аллергических реакций на лекарственные препараты и пищевые продукты не наблюдалось. Вредные привычки: отсутствуют. На учете как донор крови не состоит.

Status praesens: Общее состояние пациентки удовлетворительное, положение активное, сознание ясное, на вопросы отвечает адекватно. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненны при пальпации. Телосложение нормостенического типа. Костно-мышечная система без деформаций. Дыхание через нос свободное. В легких везикулярное дыхание, хрипы отсутствуют. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление (АД) – 120/80 мм рт. ст. Пульс (PS) – 78 ударов в минуту. Язык влажный, покрыт белым налетом. Живот при пальпации: мягкий, безболезненный. Участвует в акте дыхания. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание: свободное, регулярное. Стул: регулярный, с тенденцией к запорам.

Status localis: Патологический процесс острый, распространенный, симметричный, носит воспалительный характер, локализуется на волосистой части головы, лице, туловище, обеих руках и ногах. Патологические морфологические элементы представлены пятнами и узелками (папулами), бляшками и шелушением на фоне четко ограниченной эритемы. Границы этих патологических морфологических элементов четкие, форма неправильная, овальная или округлая, диаметром от 5 до 15 см, красно-розового цвета с оранжево-желтоватым оттенком, с участками гипо- и гиперпигментации, расположены генерализованно. На ладонных и подошвенных поверхностях кистей и стоп определяется кератодермия: кожа диффузно утолщена, уплотнена, с выраженным гиперкератозом характерного желто-оранжевого оттенка. Поверхность ладоней сухая, с мелкими трещинами, особенно в области складок. Границы кератодермии четко отграничены. Волосяные фолликулы отечны и гиперемированы. Кожная чувствительность в очагах поражения сохранена. Ногтевые пластины изменены, волосы без изменений.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований

Иммунологический показатель: интерлейкин-17 (IL-17) – 19,5 пг/мл (повышен); фактор некроза опухоли-α (TNF-α) – 8,2 пг/мл (повышен); иммунофенотипирование: лимфоциты- 47,8 % (умеренно повышен), нейтрофилы- 42,5 % (снижены), антитела к денатурированной ДНК (ss-DNA) – 25,0 пг/мл (в пределах нормы), интерлейкин-4 (IL-4) – 2,5 пг/мл (в пределах нормы); оценка тяжести кожного процесса: индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index)- 10,0; метаболические показатели: витамин D (25-OH) – 6,89 нг/мл (острый дефицит); инструментальные исследования: УЗИ печени, желчного пузыря, селезенки: эхопризнаки диффузных изменений паренхимы печени, УЗИ щитовидной железы: эхопатологий не выявлено; молекулярно-генетические исследования: HLA-B27 – отрицательно; микробиологические исследования: микроскопия на грибы (кожа, кисти) – отрицательно; общеклинические исследования: общий анализ крови- в пределах нормы, биохимический анализ крови- в пределах нормы, общий анализ мочи- в пределах нормы, копрограмма- незначительные изменения грибы (+) – единичные, клинически незначимые, неперевареннная растительная клетчатка (++), крахмал (++) – умеренная амилорея

Заключение: Подобная морфологическая картина соответствует: «Красный волосяной лишай». По МКБ-10 L. 44.0

Пациентке было проведено стационарное лечение:

1. Системные ретиноиды:

Капсулы Изона (изотретиноин) 20 мг 1 капсула 1 раз утром – 10 дней.

2. Топические кортикостероиды с ультразвуковой терапией:

Крем Дерилайф (гидрокортизона бутират 0,1 %) 1 раз в день с ультразвуковой терапией – 10 дней.

3. Эмоленты и средства базового ухода:

Крем Скинкеа (мочевина 15 %) 2 раза в день на пораженные участки кожи – 10 дней.

4. Антигистаминные препараты II поколения (неседативные):

Таблетки Аллергастин (биластин) 10 мг 1 таблетка 1 раз на ночь – 10 дней

5. Гепатопротекторы:

Раствор Ливерин (силимарин) 600 мг – 2 мл + раствор натрия хлорида 0,9 % – 50 мл внутривенно капельно через день № 5.

6. Препараты кальция:

Раствор кальция глюконата 10 % – 10 мл + раствор натрия хлорида 0,9 % – 50 мл внутривенно капельно через день № 5

7. Изотонические растворы (дезинтоксикационная терапия):

Раствор натрия хлорида 0,9 % – 50 мл внутривенно капельно через день № 3

8. Витамины:

Раствор аскорбиновой кислоты 5 % – 2 мл внутримышечно 1 раз в день № 10

9. Пробиотики:

Капсулы Бифлактоси (Bifidobacterium lactis) 400 мг 1 капсула 3 раза – 10 дней

10. Фототерапия и ультразвуковая терапия:

Общее УФБ-облучение (широкополосное) № 6

Локальное УФБ-облучение № 10

Ультразвуковая терапия (УЗТ) № 10

Фототерапия № 10

Фитованны № 4

Состояние при выписке:

Кожный патологический процесс в динамике значительно улучшился: элементы в очагах поражения находятся в стадии регресса, папулы и бляшки значительно уменьшились в размерах. Новые высыпания не появляются.

Для дальнейшего лечения пациентке рекомендовано:

*Диспансерное наблюдение***:**

– наблюдение дерматолога по месту жительства;

– консультация и наблюдение терапевта, эндокринолога по месту жительства;

– контрольный осмотр через 2 недели.

Системная пероральная терапия, наружная терапия:

1. Системные ретиноиды:

Роаккутан (изотретиноин) 20 мг 1 капсула 1 раз утром– 1 месяц.

2. Топические глюкокортикостероиды (IV класс):

Крем Дермовейт (клобетазола пропионат 0,05 %) 1 раз в день на очаги поражения – 10 дней.

3. Эмоленты и кератолитики:

Крем Скинкеа (мочевина 15 %) 2 раза в день на пораженные участки кожи ежедневно – 1 месяц.

4. Гепатопротекторы:

Антрал 0,2 г 1 таблетка 3 раза в день– 1 месяц.

5. Микроэлементы:

Цинка глюконат 50 мг 1 таблетка 1 раз в день– 2 месяца.

6. Витамины:

Витамин D_3 (холекальциферол) 50 000 МЕ 1 капсула 1 раз в неделю– 2 месяца.

7. Лечебные шампуни (для волосистой части головы):

Бальзам Дилосен (или шампунь Дермазол-кетоконазол 2 %) 2 раза в неделю – 1 месяц.



Рис. 1. Клинические проявления красного волосяного лишая в области тыльной стороны кистей и предплечий.



Рис. 2. Патогномоничная ладонно-подошвенная кератодермия при красном волосяном лишае, характеризующаяся желто-оранжевым гиперкератозом.



Рис. 3. Регресс патологических изменений кожных покровов на фоне проведенного стационарного лечения.

У данной пациентки имеются характерные изменения в лабораторных исследованиях, подтверждающие диагноз, а именно: повышение уровня IL17- подтверждает патогенетическую роль оси IL-23/Th17 в развитии КВЛ, гиперпролиферацию кератиноцитов и воспаление; повышение TNF-α- усиливает пролиферацию кератиноцитов, активирует эндотелиальные клетки, способствует ангиогенезу; относительный лимфоцитоз (лимфоциты 47,8 %) отражает активную иммунную реакцию при воспалительном дерматозе, сочетание с повышенным IL-17 и TNF-α подтверждает системное иммунное воспаление; антитела к ss-DNA–пределах нормы - исключает системную красную волчанку и другие аутоиммунные заболевания соединительной ткани как причину кожных проявлений; индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index)- 10,0- соответствует среднетяжелой форме КВЛД; острый дефицит витамин D (25-OH)– 6,89 нг/мл- снижает продукцию IL-17, TNF-α, IL-23 и усугубляет воспалительный процесс; HLA-B27 – отрицательно, исключает HLA-B27-ассоциированные спондилоартропатии; микроскопия на грибы- отрицательно, исключает дерматофитию как причину или сопутствующую патологию. КВЛ может маскироваться под грибковое поражение кожи.

В заключении красный волосяной лишай Девержи представляет собой редкий и гетерогенный папулосквамозный дерматоз, характеризующийся значительным полиморфизмом клинических проявлений, трудностями дифференциальной диагностики и терапевтической резистентностью. Современные исследования, выявившие центральную роль дисрегуляции оси IL-23/Th17 в патогенезе заболевания, открыли новую эру таргетной биологической терапии.

Ведение пациентов с КВЛД требует междисциплинарного подхода с участием дерматолога, психиатра/психолога, офтальмолога (при развитии эктропиона), с регулярным мониторингом психического состояния и качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П. Красный волосяной лишай. Consilium Medicum. 2024; 26(8):485–491. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202860.
2. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Плиева Р.Л., Ломоносов К.М. Эритродермическая форма болезни Девержи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014; 1:18–20.
3. Святенко Т.В., Франкенберг А.А. Болезнь Девержи: клинические проявления и дифференциальная диагностика. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2013; 1:79–85.
4. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных питириазом красным волосяным отрубевидным. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Москва, 2015.
5. Boudreaux BW, Pincelli TP, Bhullar PK, et al. Secukinumab for the treatment of adult-onset pityriasis rubra pilaris: a single-arm clinical trial with transcriptomic analysis. Br J Dermatol. 2022;187(5):650-658. doi:10.1111/bjd.21708.
6. Devergie M. Pityriasis pilaris, maladie de peau non decrite par les dermatologistes. Gaz Hebd Med Chir. 1856; 3:197–201.
7. Duzett L, Mercado G, Tasouli-Drakou V, et al. Pityriasis following COVID-19 vaccinations: a systematic review. Dermatol Reports. 2024; 16(1):9742. doi:10.4081/dr.2024.9742.
8. Feldmeyer L, Mylonas A, Demaria O, et al. Interleukin 23-Helper T Cell 17 Axis as a Treatment Target for Pityriasis Rubra Pilaris. JAMA Dermatol. 2017; 153(3):304-308. doi:10.1001/jamadermatol.2016.5384.
9. Fuchs-Telem D, Sarig O, van Steensel MA, et al. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. Am J Hum Genet. 2012; 91(1):163-170. doi:10.1016/j.ajhg.2012.05.010.
10. Griffiths WA. Pityriasis rubra pilaris. Clin Exp Dermatol. 1980; 5(1):105-112. doi:10.1111/j.1365-2230.1980.tb01676.x.
11. Joshi TP, Duvic M. Pityriasis Rubra Pilaris: An Updated Review of Clinical Presentation, Etiopathogenesis, and Treatment Options. Am J Clin Dermatol. 2024; 25(2):243-259. doi:10.1007/s40257-023-00836-x.
12. Ross NA, Chung HJ, Li Q, et al. Epidemiologic, Clinicopathologic, Diagnostic, and Management Challenges of Pityriasis Rubra Pilaris: A Case Series of 100 Patients. JAMA Dermatol. 2016; 152(6):670-675. doi:10.1001/jamadermatol.2016.0091.
13. Schäkel K. Pityriasis Rubra Pilaris. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al., eds. Fitzpatrick's Dermatology, 9th ed. McGraw-Hill Education; 2019.
14. Thomson MA, Moss C. Pityriasis rubra pilaris in a mother and two daughters: a family study and review of the literature. Br J Dermatol. 2007; 157(5):1086-1087. OMIM #173200.
15. Tarral C. Observation CXVIIII. In: Rayer P, ed. Traite theorique et pratique des maladies de la peau. Vol 2. Paris: Bailliere; 1835:158-159.

УДК 616.5-002:615.276

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТОКСИКОДЕРМИИ ПОСЛЕ СОЧЕТАННОГО ПРИЕМА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ РАЗНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП

ЮСУБАЛИЕВ У.А., САИПОВА Н.С., ТОХТАЕВ Г.Ш., АШРАПХОДЖАЕВА Н.М., САФАРОВ Х.Х.

Ташкентский государственный медицинский университет

XULOSA

TURLI FARMAKOLOGIK GURUHLARDAGI YALLIG‘LANISHGA QARSHI NOSTEROID VOSITALARNI BIRGALIKDA QABUL QILGANDAN KEYINGI DORI VOSITALARI TOKSIKODERMIYASINING KLINIK HOLATI

Yusubaliyev U.A., Saipova N.S., To‘xtayev G.Sh., Ashrapxodjayeva N.M., Safarov X.X.

Dorilar toksikodermiyasi – bu teri va shilliq qavatlarning o‘tkir yallig‘lanish reaksiyasi bo‘lib, toksik-allergik omillarning, asosan dori vositalarining tizimli ta’siri natijasida yuzaga keladi. Nosteroid yallig‘lanishga qarshi vositalar (NYQV) LTning eng ko‘p uchraydigan etiologik agentlaridan biridir. Dorilar toksikodermiyasining klinik ko‘rinishi yengil, fiksatsiyalangan shakllaridan tortib, Stivens-Jonson va Layella sindromlari kabi umumiy, hayot uchun xavfli holatlargacha o‘zgarib turadi. Ushbu klinik holat yosh bemorda eritematoz-papulyoz turdagi keng tarqalgan toksikodermiyaning rivojlanishini tavsiflaydi. Reaksiya turli farmakologik guruhlardan (nimesulid va paratsetamol) ikkita NYQVni bir vaqtning o‘zida va nazoratsiz qabul qilish natijasida yuzaga keldi, bu esa kesishgan sezuvchanlik xavfini keskin oshirdi.

Kalit so‘zlar: Toksikodermiya; dorili toksikodermiya; NYAQV; nimesulid; paratsetamol; sekinlashgan tipdagi o‘ta sezuvchanlik; davolash.

SUMMARY

A CLINICAL CASE OF DEVELOPMENT OF DISSEMINATED DRUG-INDUCED TOXICODERMA AFTER COMBINED ADMINISTRATION OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AGENTS OF DIFFERENT PHARMACOLOGICAL GROUPS

Yusubaliev U.A., Saipova N.S., Toxtayev G.Sh., Ashrapkhodzhaeva N.M., Safarov Kh.Kh.

Drug-induced toxicoderma is an acute inflammatory reaction of the skin and mucous membranes that occurs as a result of systemic exposure to toxic and allergic factors, mainly drugs. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most common etiological agents of LT. The clinical picture of toxicoderma varies from mild, fixed forms to generalized, life-threatening conditions such as Stevens-Johnson and Lyell syndromes (toxic epidermal necrolysis). This clinical case describes the development of widespread erythematous papular type toxicoderma in a young patient. The reaction was triggered by simultaneous and uncontrolled administration of two NSAIDs from different pharmacological groups (nimesulide and paracetamol), which critically increased the risk of cross-sensitization. It highlights the need to raise awareness about the risks of self-medication and polypragmasy in order to prevent severe skin adverse reactions.

Keywords: Toxicoderma; drug toxicoderma; NSAIDs; nimesulide; paracetamol; delayed-onset hypersensitivity; self-medication.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТОКСИКОДЕРМИИ ПОСЛЕ СОЧЕТАННОГО ПРИЕМА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ РАЗНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП

Юсубалиев У.А., Саипова Н.С., Тохтаев Г.Ш., Ашрапходжаева Н.М., Сафаров Х.Х.

Лекарственная токсикодермия (ЛТ) представляет собой острую воспалительную реакцию кожи и слизистых оболочек, возникающую в результате системного воздействия токсико-аллергических факторов, преимущественно лекарственных средств. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одними из наиболее частых этиологических агентов ЛТ. Клиническая картина ЛТ варьирует от легких, фиксированных форм до генерализованных, угрожающих жизни состояний, таких как синдромы Стивенса-Джонсона (ССД) и Лайелла (ТЭН -токсический эпидермальный некролиз). Данный клинический случай описывает развитие распространенной токсикодермии эритематозно-папулезного типа у пациента молодого возраста. Реакция была спровоцирована одновременным и бесконтрольным приемом двух НПВС из различных фармакологических групп (нимесулид и парацетамол), что критически повысило риск перекрестной

сенсибилизации. Подчеркивается необходимость повышения осведомленности о рисках самолечения и полипрагмазии для предотвращения тяжелых кожных нежелательных реакций.

Ключевые слова: Токсикодермия; лекарственная токсикодермия; НПВС; нимесулид; парацетамол; гиперчувствительность замедленного типа; самолечение.

Введение. Лекарственная токсикодермия – это системная патологическая реакция организма, проявляющаяся кожными и/или слизистыми высыпаниями в ответ на энтеральное, парентеральное или ингаляционное поступление причинного агента [1, 7[. Токсико-аллергические реакции на лекарственные средства (ЛС) занимают до 30 % от всех побочных эффектов, регистрируемых в дерматологической практике [3[. Высокая распространенность и доступность безрецептурных НПВС в амбулаторном звене делает их одними из ведущих триггеров ЛТ [4].

НПВС, включая неселективные, селективные ингибиторы ЦОГ-2, а также парацетамол, который классифицируется как НПВП-подобное средство) широко используются для купирования боли, воспаления и лихорадки. Однако их применение сопряжено с риском развития гиперчувствительности, которая может протекать как по механизму немедленного (тип I) или, что чаще, замедленного (типIV) типа (IV). Клиническая значимость ЛТ высока, поскольку, хотя большинство случаев протекает в легкой или умеренной форме, тяжелые варианты (ССД и ТЭН) являются жизнеугрожающими состояниями с летальностью, достигающей 10 % и 30 % соответственно [5, 6, 8].

Целью данного сообщения является описание клинического случая развития распространенной ЛТ, спровоцированной одновременным приемом двух НПВС различных фармакологических групп, и обсуждение тактики ведения таких пациентов.

Патогенетические механизмы лт, индуцированной нпвс. Большинство лекарственных реакций, проявляющихся кожными высыпаниями (кроме крапивницы и ангиоотека, опосредованных IgE, являются реакциями гиперчувствительности замедленного типа ({IV тип) [4]. Механизм действия ЛС как гаптенов: Низкомолекулярные ЛС, такие как большинство НПВС, не являются полными антигенами. Они выступают в роли гаптенов, которые в результате метаболизма или ковалентного связывания соединяются с белками-носителями организма [7]. Этот комплекс распознается антигенпрезентирующими клетками (АПК), которые затем представляют его Т-лимфоцитам [4]. Роль Т-лимфоцитов: Активированные Т-лимфоциты, специфичные к гаптену, мигрируют в кожу. При повторном воздействии ЛС происходит реактивация этих клеток, их пролиферация и высвобождение цитокинов (интерферона-гамма, TNF-альфа), что приводит к повреждению кератиноцитов и развитию клинической картины дерматита [5]. Особый механизм НПВС: Некоторые реакции на НПВС, особенно у предрасположенных лиц, могут быть неаллергическими, а фармакологическими, обусловленными ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ). Ингибирование ЦОГ-1 может приводить к сдвигу метаболизма арахидоновой кислоты в сторону лейкотриенов, вызывая псевдоаллергические реакции, такие как обострение астмы или крапивница [3]. Однако в случае распространенных кожных высыпаний (как в нашем случае) более вероятен именно Т-клеточный, иммунологический механизм. Классификация и критерии тяжести. ЛТ классифицируется по клинической картине и степени тяжести [7, 8]. Клинические формы: Фиксированная токсикодермия: Эритематозные или буллезные элементы, рецидивирующие на одном и том же месте. Диссеминированная токсикодермия: Эритематозная, папулезная, везикулезная или экзематозная сыпь, которая может имитировать другие дерматозы.

Наш клинический случай относится к распространенной эритематозно-папулезной форме [9]. Тяжелые формы ЛТ: Синдром Стивенса-Джонсона (ССД): Острая реакция с поражением слизистых оболочек и отслойкой эпидермиса, затрагивающая менее 10 % площади поверхности тела (ППТ) [6]. Синдром Лайелла (Токсический Эпидермальный Некролиз, (ТЭН): Самая тяжелая форма, характеризующаяся некрозом и отслойкой эпидермиса, поражающая более 30 % ППТ. Интермедиарный вариант поражает от 10 % до 30 % ППТ (8). Тяжесть ЛТ напрямую зависит от общего состояния организма, наличия сопутствующих аллергических и аутоиммунных заболеваний в анамнезе, и, что важно, от кумулятивной дозы и количества принятых ЛС [3, 6].

Приводим наш пример

Больной М., 2002 года рождения, обратился с жалобами на интенсивный зуд и множественные высыпания, появившиеся на коже туловища и конечностей.

Фармакологический анамнез: При детальном расспросе выяснилось, что в течение двух предшествующих дней пациент самостоятельно, без назначения врача, принимал два препарата в связи с симптомами острой респираторной инфекции и гипертермии: Нимесил (нимесулид, селективный ингибитор (ЦОГ-2). Тайлол-Хот (комбинированный препарат, содержащий парацетамол и другие компоненты).

Пациент отметил, что высыпания появились на вторые сутки после начала сочетанного приема указанных препаратов. Прием двух НПВС одновременно, принадлежащих к разным химическим и фармакологическим классам, привел к кумуляции сенсибилизирующего потенциала.

Объективный осмотр. Общее состояние: Удовлетворительное. Температура тела субфебрильная 37.2 С. Слизистые оболочки полости рта и глаз не поражены. Симптом Никольского отрицательный.

Кожно-патологический процесс: Носит распространенный, симметричный, островоспалительный характер. Располагается преимущественно на коже туловища (передняя и задняя поверхность), а также на сгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей. Элементы сыпи: Представлены полиморфными элементами: Ярко-красные эритематозные пятна, склонные к слиянию. Множественные папулы на фоне эритемы (рис.1,2). Множественные экскориации (следы расчесов), свидетельствующие об интенсивном зуде. Очаги поражения склонны к периферическому росту и формируют обширные, нечетко ограниченные бляшки. Субъективно: выраженный, генерализованный зуд и чувство жжения.



Рис. 1. До лечения.



Рис. 2. До лечения.

Диагноз ЛТ устанавливается на основании тщательного анамнеза, клинической картины и исключения других причин дерматита (7).

Лабораторные исследования: Клинический анализ крови: Определение СОЭ (может быть повышено), и особенно – подсчет процентного количества эозинофилов. Эозинофилия, превышающая 5-10 %, является частым маркером лекарственной аллергии (7). Биохимический анализ: Оценка функции печени и почек для исключения органной токсичности (важно при приеме парацетамола и нимесулида). Иммунологические тесты: Определение общего IgE и специфических IgE к лекарственным средствам (при необходимости). Специфические аллергологические пробы:

Аллергопанель лекарственная: Рекомендовано проведение кожных проб ({Prick test, Patch test) или in vitro тестов (LTT) после купирования острой фазы для точного установления причинного агента и исключения перекрестных реакций.

Дифференциальный диагноз: Проводится с другими генерализованными экзантемами, включая: вирусные экзантемы, многоформная экссудативная эритема, идиопатическая крапивница (1). Отсутствие везикул, буллезных элементов и поражения слизистых в объеме ССД позволило исключить тяжелые формы ЛТ (8).

Лечение начато немедленно и включало немедленную отмену всех подозреваемых ЛС, элиминационную, десенсибилизирующую и местную противовоспалительную терапию (7). Терапевтические рекомендации: Элиминационная и детоксикационная терапия: Строгая гипоаллергенная диета. Энтеросорбция: Полисорб по 1 чайной ложке на 100 мл воды 3 раза в сутки курсом 10 дней. Механизм действия направлен на связывание и выведение оставшихся метаболитов НПВС из желудочно-кишечного тракта, тем самым снижая нагрузку на организм. Парентеральная детоксикация: Натрия Тиосульфат 30 % - 10,0 внутривенно, курсом № 0. Применяется как традиционное детоксикационное средство, способствующее ускорению выведения токсических продуктов метаболизма. Десенсибилизирующая и противозудная терапия: Антигистаминные препараты: L-Цет (левоцетиризин, антигистаминный препарат 3-го поколения) по 1 таблетке

на ночь в течение 10 дней. Данные препараты блокируют Н1-рецепторы, эффективно купируя основной субъективный симптом – зуд, и уменьшая отек (2). Местная терапия: Наружные ГКС: Кремы с топическими ГКС (Элоком, Адвантан) наносить 1 раз в сутки на ночь на очаги поражения. Местные ГКС обладают мощным противовоспалительным, противоаллергическим и противозудным действием, способствуя быстрому разрешению кожных элементов.

После проведенного курса терапии, включающего дезинтоксикацию, системное купирование зуда и местное противовоспалительное лечение, кожно-патологический процесс полностью регрессировал. Полное разрешение элементов сыпи и исчезновение зуда достигнуто в течение 10–14 дней (рис. 3, 4.).



Рис. 3. После лечения.

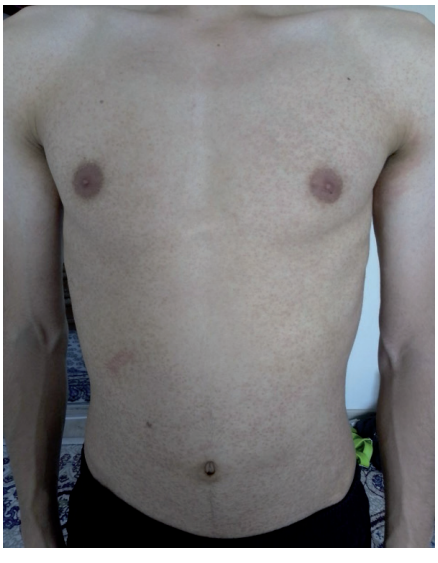


Рис. 4. После лечения.

Заключение. Данный клинический случай наглядно демонстрирует риск развития распространенной лекарственной токсикодермии в результате полипрагмазии и бесконтрольного самолечения. Пациент, принимая два НПВС (нимесулид и парацетамол) одновременно, значительно увеличил антигенную нагрузку на иммунную систему и риск перекрестной аллергии, поскольку эти препараты метаболизируются по разным путям, но оба могут выступать в роли гаптенов. Неконтролируемое употребление НПВС является серьезной проблемой общественного здравоохранения. Предупреждение подобных случаев требует: Профилактической работы среди населения о недопустимости самолечения, особенно при использовании комбинированных препаратов, содержащих НПВС. Тщательного сбора фармакологического анамнеза врачами всех специальностей для предотвращения назначения пациентам, имеющим в анамнезе реакции на НПВС, потенциально перекрестно-реактивных препаратов. Прицельной диагностики с использованием специализированных аллергологических тестов после разрешения острой фазы для точного установления причинно-значимого препарата и выдачи четких рекомендаций по его пожизненному исключению.

К счастью, в описанном случае удалось избежать развития тяжелых форм ЛТ (ССД/ТЭН). Однако успешное купирование острого процесса с помощью комплексной терапии подтверждает эффективность своевременной элиминации агента и проведения дезинтоксикационной и противоаллергической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самцов В.И. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей / под ред. Ю.К. Скрипкина и В.Н. Мордовцева. – М.: Медицина, 1999.
2. Емельянов А.В. Анафилактический шок : пособие для врачей. – Спб, 2010. – 31 с.
3. Акимов В.Г. Побочные эффекты лекарственных средств: кожные проявления аллергических реакций / Consillium Medicum. – 2005. – т. 7, № 3. – С. 168-172.
4. Greenberger P.A. Drug allergy // J Allergy Clin Immunol. – 2006; 117 (Suppl. 2): 464–470.
5. Callen J.P. Recognition and management of severe cutaneous drug reactions // Dermatol Clin. – 2007; 25 (2): 255–261.
6. Knowles S.R., Shear N.H. Recognition and management of severe cutaneous drug reactions // Dermatol Clin. – 2007; 25: (2): 245–253.
7. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю.С.

Бутова, Ю.К. Скрипкина, О. Л. Иванова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 896 с.
8. Токсикодермии. Тяжелые варианты течения. Клиника, диагностика, лечение: учебное пособие. – Нижний Новгород: Изд-во Приволжского исследовательского мед. ун-та, 2018. – 63 с.
9. Косорукова И.М. Токсикодермия // РМЖ. – 1999. – № 4. С. 652.

УДК:616.5-006.6:618.16-07-08

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭКСТРАМАММАРНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕДЖЕТА

МИРАСАИДОВА М.А., ИЛЕСОВА Н.Н., НУРОВА Г.У.

ХУЛОСА

ЭКСТРАМАММАР ПЕДЖЕТ КАСАЛЛИГИНИНГ КЛИНИК ҲОЛАТИ

Мирасаидова М.А., Илесова Н.Н., Нурова Г.У.

Ушбу мақолада вулва соҳасида локализацияланган экстрамаммар Педжет касаллигининг клиник ҳолати тақдим этилган.

Калит сўзлар: экстрамаммар Педжет касаллиги, клиник ҳолат, вулва краурози, аногенитал соҳа, морфологик верификация.

SUMMARY

CLINICAL CASE OF EXTRAMAMMARY PAGET'S DISEASE

Mirasaidova M.A., Ilesova N.N., Nurova G.U.

This article presents a clinical case of extramammary Paget's disease localized in the vulvar region.

Keywords: extramammary Paget's disease, clinical case, vulvar kraurosis, anogenital region, morphological verification.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭКСТРАМАММАРНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕДЖЕТА

Мирасаидова М.А., Илесова Н.Н., Нурова Г.У.

В статье представлен клинический случай экстрамаммарной болезни Педжета, локализованной в области вульвы.

Ключевые слова: экстрамаммарная болезнь Педжета, клинический случай, крауроз вульвы, аногенитальная область, морфологическая верификация.

Клиницисты нередко сталкиваются с заболеваниями вульвы, клинические проявления которых отличаются выраженным полиморфизмом и могут имитировать различные дерматологические и гинекологические нозологии. Это значительно затрудняет своевременную диагностику и нередко приводит к длительному, неэффективному лечению. Подобные трудности обусловлены сходством субъективных жалоб и объективной клинической картины, а также хроническим, рецидивирующим течением большинства поражений вульварной области.

Заболевания вульвы представляют собой междисциплинарную проблему и находятся в сфере интересов дерматологов, гинекологов и онкологов. Пациентки часто не знают, к какому специалисту следует обращаться, в связи с чем наблюдаются у врачей различного профиля, что дополнительно осложняет диагностический процесс. Клинические проявления поражений вульвы могут варьировать от эритемы и шелушения до инфильтрации, эрозий и атрофических изменений, что требует тщательной дифференциальной диагностики и морфологической верификации.

Экстрамаммарная болезнь Педжета (ЭМБП) представляет собой редкое внутриэпидермальное злокачественное новообразование, относящееся к аденокарциномам кожи и преимущественно локализующееся в областях, богатых апокриновыми железами, включая вульву, перианальную область и промежность [5,7]. Заболевание чаще диагностируется у пациентов пожилого возраста, однако в последние годы отмечаются случаи выявления ЭМБП у женщин репродуктивного периода [2, 8].

Клиническая картина экстрамаммарной болезни Педжета отличается выраженной неспецифичностью и нередко имитирует воспалительные дерматозы, такие как экзема, склероатрофический лишай, красный плоский лишай и хронический вульвит [3, 6]. В связи с этим заболевание

часто длительное время протекает под маской доброкачественных дерматологических процессов, что приводит к поздней диагностике и задержке адекватного лечения [3, 8].

В настоящее время выделяют первичную и вторичную формы экстрамаммарной болезни Педжета. Первичная форма развивается из эпидермальных апокринных клеток и ограничивается кожными проявлениями, тогда как вторичная форма ассоциирована с подлежащими злокачественными новообразованиями урогенитального или желудочно-кишечного тракта [7, 10]. Разграничение этих форм имеет принципиальное значение для определения объёма обследования, выбора тактики лечения и оценки прогноза заболевания.

Несмотря на поверхностный характер поражения, экстрамаммарная болезнь Педжета характеризуется высоким риском местных рецидивов, даже после радикального хирургического лечения, что связано с мультифокальным ростом опухолевых клеток и трудностью определения истинных границ поражения [1, 2, 9]. По данным ряда исследований, частота рецидивов остаётся высокой, что подчёркивает необходимость длительного динамического наблюдения за пациентками [1, 9].

В связи с редкостью заболевания, отсутствием патогномоничных клинических признаков и высокой частотой диагностических ошибок, представление клинических случаев экстрамаммарной болезни Педжета имеет важное практическое значение. Анализ клинического течения, диагностических этапов и результатов лечения способствует повышению настороженности врачей и улучшению раннего выявления данной патологии.

Экстрамаммарная болезнь Педжета (ЭМБП) характеризуется хроническим, медленно прогрессирующим течением и отсутствием патогномоничных клинических признаков [5, 7, 8]. Наиболее частыми субъективными жалобами пациенток являются зуд, жжение, болезненность, чувство раздражения и дискомфорта в области поражения [3, 6]. В отдельных случаях заболевание может протекать малосимптомно, что способствует поздней диагностике [8].

Клинически поражение чаще представлено эритематозным или эритематозно-инфильтрированным очагом с чёткими либо нечеткими границами, склонным к шелушению, мацерации, образованию эрозий и мокнутия [3, 7]. Поверхность очага может быть блестящей, с участками депигментации или гиперпигментации. Длительное течение заболевания нередко сопровождается трещинами, корками и вторичным инфицированием [5].

Выраженное клиническое сходство экстрамаммарной болезни Педжета с хроническими воспалительными дерматозами аногенитальной области, такими как экзема, склероатрофический лишай и красный плоский лишай, приводит к частым диагностическим ошибкам и длительному неэффективному лечению [3, 6].

Диагностика экстрамаммарной болезни Педжета основывается на комплексной оценке клинических данных и обязательном морфологическом подтверждении диагноза [5, 7]. При подозрении на ЭМБП особое значение имеет проведение прицельной биопсии из наиболее изменённых участков кожи или слизистой оболочки, особенно при длительном течении заболевания и резистентности к стандартной терапии [3, 8].

С учётом возможного существования вторичной формы экстрамаммарной болезни Педжета, ассоциированной со злокачественными новообразованиями внутренних органов, пациенткам рекомендуется проведение расширенного обследования, направленного на исключение опухолей урогенитального и желудочно-кишечного тракта [7, 10].

Гистологическая картина экстрамаммарной болезни Педжета характеризуется наличием в эпидермисе крупных атипичных клеток Педжета с обильной светлой или вакуолизированной цитоплазмой и крупными гиперхромными ядрами [3, 5, 7]. Клетки располагаются преимущественно в базальном и супрабазальном слоях эпидермиса, одиночно либо в виде скоплений, с возможным распространением по ходу эпителиальных структур [7].

Со стороны дермы часто выявляется воспалительная лимфоцитарная инфильтрация, а также такие изменения, как акантоз, паракератоз и спонгиоз [3, 8]. В ряде случаев отмечается инвазия опухолевых клеток в дерму, что имеет неблагоприятное прогностическое значение и влияет на прогноз заболевания [1, 2, 10].

Для уточнения диагноза и дифференциации первичной и вторичной форм экстрамаммарной болезни Педжета используется иммуногистохимическое исследование, позволяющее подтвердить эпителиальное происхождение опухолевых клеток [7, 10].

Приводим наш пример

Больная С., 1948 г.р., была госпитализирована в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии с направительным диагнозом «Краурoз вульвы».

Жалобы при поступлении: жжение и зуд в области наружных половых органов в течение 6 месяцев, затруднённое мочеиспускание, ложные позывы на мочеиспускание, патологические

выделения из половых путей белого цвета с запахом, сопровождающиеся зудом, быстрая утомляемость.

Anamnesis morbi: считает себя больной в течение 6 месяцев. Начало заболевания ни с чем не связывает. Первоначально пациентка обратилась к гинекологу по месту жительства, где было назначено местное лечение без клинического эффекта. В дальнейшем пациентка обратилась в кожно-венерологический диспансер (КВД), откуда в связи с прогрессированием патологического процесса была направлена в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии для дальнейшего обследования и лечения.

Anamnesis vitae: росла и развивалась соответственно возрасту и полу, в удовлетворительных социально-бытовых условиях. Перенесённые заболевания – ОРВИ. Аллергологический анамнез не отягощён. Наследственность по данному заболеванию не отягощена. Беременность – 5,аборт–2, роды – 3. Менопауза с 50 лет.

Status praesens: Общее состояние пациентки удовлетворительное. Сознание ясное, положение активное. Телосложение нормостеническое. Костно-суставная система развита соответственно возрасту и полу, видимых деформаций не выявлено. Дыхание свободное, в лёгких везикулярное дыхание. Частота дыхательных движений – 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 80 в минуту. Артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Язык чистый, розового цвета. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезёнка не увеличены. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления регулярные, склонности к запорам не отмечает.

Status localis: Кожно-патологический процесс локализуется в области наружных половых органов. Кожа и слизистая вульвы с участками эритемы, инфильтрации и очагами побледнения. На слизистой вульвы отмечаются явления атрофии, поверхностные трещины. В области больших и малых половых губ определяются белесоватые налёты и участки шелушения, местами – мацерация.В преддверии влагалища и по ходу входа во влагалище визуализируются плотноватые внутриэпителиальные образования неправильной формы, без чётких границ, местами с поверхностными трещинами. Слизистая в зоне поражения утолщена, инфильтрирована. Вход во влагалище сужен за счёт выраженного отёка и инфильтрации, контуры входа деформированы.При пальпации – резко болезненно. При взятии материала для лабораторных исследований отмечается контактная кровоточивость. Регионарные паховые лимфатические узлы не увеличены.

Субъективно пациентку беспокоят выраженный зуд, жжение и боль.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови:

СОЭ (скорость оседания эритроцитов) – 53 мм/ч, гемоглобин (HGB) – 148 г/л, цветовой показатель – 1,0, эритроциты (RBC) – 4,44 × 10^{12}/л, гематокрит (HCT) – 40,9 %, лейкоциты (WBC) – 4,21 × 10^{9}/л, тромбоциты (PLT) – 273 × 10^{9}/л, тромбокрит (PCT) – 0,242 %.

Лейкоцитарная формула: нейтрофилы – 55 % (2,32 × 10^{9}/л), лимфоциты – 32,9 % (1,39 × 10^{9}/л), моноциты – 9,3 % (0,39 × 10^{9}/л), эозинофилы – 1,6 % (0,06 × 10^{9}/л), базофилы – 1,2 % (0,05 × 10^{9}/л).

Эритроцитарные индексы: средний объём эритроцита (MCV) – 92,2 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) – 33,2 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) – 361 г/л, ширина распределения эритроцитов (RDW-SD) – 44,1 %, RDW-CV – 12,2 %. Тромбоцитарные индексы: средний объём тромбоцита (MPV) – 8,9 мкм³, PDW – 15,8 %.

Общий анализ мочи:

Относительная плотность – 1,030, количество мочи – 60 мл, реакция – 6,0. Цвет мочи – тёмно-оранжевый, прозрачность – мутная. Слизь – +++, соли – оксалаты (+).

Эпителий: почечный – 3–4 в поле зрения, переходный – 0–1 в поле зрения, плоский – 1–2 в поле зрения.

Лейкоциты – 28–30 в поле зрения. Эритроциты: неизменённые – 0–1 в поле зрения, изменённые – 2–3 в поле зрения. Уробилиноген – в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: Общий белок – 69 г/л, мочевина – 7,93 ммоль/л, креатинин – 72,4 мкмоль/л, холестерин – 5,19 ммоль/л, глюкоза – 7,9 ммоль/л.

Билирубин общий – 20,7 мкмоль/л, прямой – 5,0 мкмоль/л, непрямой – 15,7 мкмоль/л.

Аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 43 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 43 Ед/л, коэффициент де Ритиса – 1,0.

Серологическое исследование: ВИЧ – отрицательный.

РМП – отрицательный.

ПЦР-исследование на вирус папилломы человека (HPV, 21 тип) – ДНК патогенных микроорганизмов не выявлено.

Бактериоскопическое и цитологическое исследования

Бактериоскопия мазков (уретра, цервикальный канал, влагалище):

Neisseria gonorrhoeae – отрицательно.

Trichomonas vaginalis – отрицательно.

Gardnerella vaginalis – отрицательно.

Цитологическое исследование по методу Папаниколау: Атрофия с воспалением.

Гистологическое исследование: гиперкератоз с роговыми инвагинациями, неравномерный акантоз, местами вакуольная дистрофия клеток базального слоя с выпадением пигмента в сосочковый слой дермы; дермо-эпидермальная граница размыта клетками инфильтрата. В верхней трети дермы определяется диффузная лимфоцитарная инфильтрация, плотно прилегающая к эпидермису, с проникновением клеток инфильтрата в эпидермис; коллагеновые волокна набухшие, придатки кожи сохранены.

Заключение: экстрамаммарной болезни Педжета.

Заключительный клинический диагноз: Экстрамаммарная болезнь Педжета.

Лечение:

Sol. Metronidazoli –100 ml кап 1 раз в день, в/в, е/д, № 7;

Tab.Avtoriya – 25mg по 1 таб 1р/д, № 30

Sol.Diclofenaci natrii –2 ml один раз в день, в/м № 3

Cap.Biflactozi – 400 по одной капс. 3 раза в день, № 0

Санация половых путей: Метилиновый синий, ung.Levomikoli,

supp.Metostili № 0

Пациентка направлена в онкологический центр, где диагноз экстрамаммарной болезни Педжета был подтверждён. В дальнейшем пациентка переведена в специализированное онкологическое учреждение для хирургического лечения.

Данный клинический случай представляет интерес для практических врачей как пример дифференциальной диагностики для своевременного установления диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cho A., Kim J.H., Lee J.Y., et al. Outcomes and prognostic factors of surgically treated vulvar extramammary Paget's disease. Journal of Gynecologic Oncology. 2023;34(6):e82.
2. Clemente N., Mariani L., De Giorgi V., et al. Extramammary Paget's disease of the vulva: a multicenter retrospective study. Cancers (Basel). 2023;15(1):73.
3. Fukuda K., Funakoshi T., Metoki T., et al. Clinical and histopathological features of extramammary Paget's disease mimicking inflammatory dermatoses. Journal of Dermatology. 2019;46(5):417–423.
4. Kennedy H.N., Miller R., Lee J. Extramammary Paget disease of the oral mucosa: a case report and review of the literature. Head and Neck Pathology. 2024;18(1):45–50.
5. McDaniel B., Brown J. Extramammary Paget Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
6. Pappová T., Pitha J. Extramammary Paget disease versus lichen sclerosus: a diagnostic pitfall. Acta Clinica Croatica. 2016;55(2):329–333.
7. Shah R.R., Michalowski R., Bordeaux J.S. Extramammary Paget disease. Part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. Journal of the American Academy of Dermatology. 2024;90(1):1–14.
8. Simonds R.M., Segal R.J., Sharma A. Extramammary Paget's disease: a review of the literature. International Journal of Dermatology. 2019;58(8):871–879.
9. Springer S.P., Lang J., Grossman M.E. Current management and treatment of extramammary Paget's disease. Current Oncology Reports. 2022;24(2):191–199.
10. Zhang N., Gong K., Zhang X., et al. Primary versus secondary extramammary Paget's disease: clinicopathological features and immunohistochemical profile. Cancers (Basel). 2024;16(3):512.

Рисунок к статье

УДК: 616.523-036.1

ЎРАБ ОЛУВЧИ ТЕМИРАТКИ ГЕНЕРАЛЛАШГАН ТУРИ КЛИНИК ҲОЛАТИ

МАЛИКОВ К.З., АБДУРАХМОНОВА М.А.

Тошкент давлат тиббиёт университети.

РЕЗЮМЕ

ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ФОРМА ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ЛИШАЯ

Маликов К.З., Абдурахмонова М.А.

В представленном клиническом наблюдении описан генерализованный вариант герпеса зостер, относящийся к числу редко встречающихся вирусных заболеваний. Тяжёлое и распространённое течение заболевания было обусловлено иммуносупрессивным состоянием, развившимся на фоне ранее диагностированной множественной миеломы. Своевременно назначенная противовирусная и поддерживающая терапия способствовала регрессии клинических проявлений заболевания и позволила предотвратить развитие тяжёлых осложнений. Данный клинический случай подчёркивает значимость ранней диагностики герпеса зостер и комплексного подхода к лечению пациентов с иммуносупрессией.

Ключевые слова: Varicella zoster, опоясывающий лишай, иммуносупрессия, множественная миелома.

SUMMARY

GENERALIZED HERPES ZOSTER A CLINICAL CASE

Malikov.K.Z., Abdurakhmonova M.A.

This clinical report describes a generalized form of herpes zoster, a condition belonging to a group of relatively rare viral diseases. The severe and widespread course of the disease was associated with an immunosuppressive state resulting from previously diagnosed multiple myeloma. Timely initiation of antiviral and supportive therapy led to regression of clinical manifestations and helped prevent the development of serious complications. This case highlights the importance of early diagnosis of herpes zoster and a comprehensive treatment approach in immunocompromised patients.

Keywords: Varicella zoster, herpes zoster, shingles, immunosuppression, multiple myeloma.

ХУЛОСА

ЎРАБ ОЛУВЧИ ТЕМИРАТКИ ГЕНЕРАЛЛАШГАН ТУРИ КЛИНИК ҲОЛАТИ

Маликов К.З., Абдурахмонова М.А.

Тақдим этилган клиник кузатувда кам учрайдиган вирусли касалликлар қаторига мансуб бўлган герпес зостернинг генерализацияланган шакли қайд этилди. Касалликнинг оғир клиник кечиши беморда аниқланган миелома касаллиги сабабли шаклланган иммуносупрессив ҳолат билан узвий боғлиқ бўлди. Самарали ва ўз вақтида ўтказилган антивирус ҳамда қўллаб-қувватловчи терапия натижасида касаллик белгилари босқичма-босқич камайди ва эҳтимолий оғир асоратларнинг ривожланиши олди олинди. Ушбу клиник ҳолат иммуносупрессия ҳолати мавжуд беморларда герпес зостерни эрта аниқлаш ва комплекс ёндашув асосида даволашнинг долзарб аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади.

Калит сўзлар: Varicella zoster, герпес зостер, ўраб олувчи темиратки, иммуносупрессив ҳолат, миелома касаллиги.

Герпес зостер – Varicella zoster вирусининг қайта фаоллашуви натижасида ривожланадиган, периферик нерв тугунлари ва терининг ўткир яллиғланиши билан кечувчи, асимметрик нерв йўналиши бўйлаб жойлашган оғриқли пуфакчали тошмалар билан характерланувчи вирусли касалликдир.

Varicella zoster вируси (VZV) – герпес оиласига мансуб ўта юқумли вирус бўлиб, у иккала касалликни келтириб чиқаради: сувчечак, одатда болалик даврида ва ўраб олувчи темиратки, одатда анча кеч, вояга етгандан кейин ривожланади.

Вирус организмга нафас йўлларининг юқори қисмлари ёки конъюнктива орқали киради. VZV билан бирламчи зарарлангандан сўнг вирус нерв тугунларида яширин ҳолатда қолади ва кейинчалик ҳаётда фаоллашиб, ўраб олувчи темираткини (ЎТ) келтириб чиқариши мумкин.

Иммуносупрессия билан оғриган беморларда ўраб олувчи темиратки ривожланиш хавфи худди шу ёшдаги нормал иммунитетли одамларга қараганда 20 баравар юқори.

Ўраб олувчи темиратки иммунитет танқислиги ривожланишининг дастлабки белгиларини

кўрсатадиган ОИТВ инфекциясининг эрта белгиси бўлиши мумкин.

Миелома касаллиги – бу қон ва суяк илиги билан боғлиқ бўлган онкологик касаллик бўлиб, суяк илигида плазматик ҳужайраларнинг клонал пролиферацияси билан характерланади. Ушбу патология моноклонал иммуноглобулинлар (М-протеин) ёки уларнинг енгил занжирларининг (Бенс-Джонс оқсили) ортиқча ишлаб чиқарилиши билан кечади.

Касаллик патогенезида плазматик ҳужайраларнинг назоратсиз кўпайиши натижасида нормал гемопоэз жараёни сусаяди, бу эса анемия, тромбоцитопения ва лейкопенияга олиб келади. Суяк тўқимасида остеокластлар фаоллигининг ошиши ва остеобластлар фаолиятининг сусайиши оқибатида остеолитик ўчоқлар, суякларнинг мўртлашуви ва патологик синишлар кузатилади. Шу билан бирга, ортиқча ишлаб чиқарилган моноклонал иммуноглобулинлар буйрак тўқимасида тўпланиб, миелома нефропатиясининг ривожланишига сабаб бўлиши мумкин.

Генерализациялашган шакли бутун тери юзасида везикуляр тошмалар билан бирга нерв устуни бўйлаб тошмалар пайдо бўлиши билан характерланади. Оғир ёндош касалликлари мавжуд бўлганда (жумладан, ОИТВ инфекциясида, лимфолейкоз, лимфома, ички аъзолар ёмон сифатли ўсмалари, иммуносупрессив препаратлар: цитостатик, кортикостероид, рентгенотерапия қабул қилаётганларда) клиник белгилар зарарланган нерв тугунларидан узоқда пайдо бўлиши мумкин. Беморнинг ёши ортиши билан терида тошмаларнинг пайдо бўлиш эҳтимоли ва тарқалиш даражаси ортади.

Клиник ходиса

Қуйида генераллашган герпес зостер бўйича ўзимизнинг клиник кузатувимиз келтирилади. Бемор Халиков Ш., 1954-йилда туғилган, 15.11.2025-йил куни Тошкент шаҳридаги РИДВ ва КИАТМ Тошкент Шаҳар ҳудудий филиали маслаҳат поликлиникасига мурожаат қилган.

Мурожаат пайтидаги шикоятлар

Кўкрак қафаси, қорин, бел соҳаси, ўнг елка ва қўлтиқ ости соҳасида тери тошмалари, кучли оғриқ, енгил қичишиш, тана ҳароратининг кўтарилиши ҳамда умумий ҳолсизлик.

Anamnesis morbi. Бемор ўзини 5 кундан бери касал деб ҳисоблайди. Касаллик ўткир бошланган. Касалликни бирор сабаб билан боғламайди. Ўзи уй шароитида мустақил даволанмаган. Турар жойидаги ТТКД га дерматологига мурожаат қилган, у ерда «Сувчечак» ташхиси қўйилган ва амбулатор даволаш буюрилган. Бемор клиник аҳволи яхшиланмаган, оғриқ кучайган.

Бемор 1 йилдан буён «Миелома касаллиги» ташхиси билан даволаниб, химиотерапия олиб келади ва Гематология институтига мурожаат қилган ҳамда инфекционист кўригига юборилган. Кейин Тошкент клиник инфекцион шифохонаси (ГКИБ) № га мурожаат қилган, у ерда «Пиодермия» ташхиси қўйилган ва дерматолог маслаҳатини олиш тавсия қилинган.

РИДВ ва КИАТМ Тошкент шаҳар ҳудудий филиали маслаҳат поликлиникасида «Герпес зостер генераллашган тури» клиник ташхиси қўйилган ва стационар даволанишга юборилган.

Anamnesis vitae. Сирдарё вилояти Янгиёр шаҳрида ишчи оилада туғилган, онасининг 5фарзанди. Ёшига мос равишда ўсиб ривожланган. Мактабга 7 ёшда борган, 10-синфни тугатган. Маълумоти – олий (техник). Ҳозирда ишламайди, нафақада.

Жинсий ҳаёти 26 ёшдан, никоҳда. Уйланган, биринчи никоҳ. Ўтказган касалликлари: шамоллаш, ошқозон яраси, миелома касаллиги (2024 йил сентябрдан). Ирсий касалликлар билан оғирланмаган. Зарарли одатларни инкор этади. Турмуш шароити қониқарли. Овқатланиши мунтазам ва тўлақонли. Донор ҳам, реципиент ҳам бўлмаган. Судланмаган. ПНДда ҳисобда турмайди.

Status praesens. Беморнинг умумий аҳволи ўртача оғирликда. Ҳуши равшан. Ҳолати пассив. Гавда тузилиши тўғри, озғин. Ҳалқум шиллиқ қавати қизаришсиз, бодомсимон безлар катталашган. Тери ранги нормал, тургори сақланган. Тери қўшимчалари томонидан патология аниқланмаган. Периферик лимфа тугунлари катталашган. Тери ажралиши нормал.

Суякмушак тизимида деформациялар йўқ. Ўпкаларда перкутор товуш: ўпка товуши, чеклари ўзгармаган; аускультацияда везикуляр нафас, хиралаш йўқ. Юрак тонлари тоза, ритмик. Пульс – дақиқасига 80 марта, ритмик, қониқарли. АД 120/80 мм сим.уст.

Тишлар санацияланган, сариқ металл кронкалар мавжуд. Тил тоза, нам. Қорин нормал шаклда, пальпацияда юмшоқ ва оғриқсиз. Жигар катталашмаган. Сийдик ажралиши эркин ва оғриқсиз. Ташқи жинсий аъзолар ёшига мос, эркак типида. Акроцианоз йўқ. Қалқонсимон без катталашмаган. Кўриш ва эшитиш бузилмаган.

Status localis. Тери – патологик жараён тарқалган бўлиб, кўкрак, қорин, бел, ўнг қўлнинг елка ва қўлтиқ ости соҳасида жойлашган.

Зарарланиш элементлари ўткир яллиғланишли, эритематоз фондда, 2×3 мм дан 5×7 мм гача бўлган, ичида шаффоф сероз, геморрагик ва йирингли суюқлик сақловчи, гуруҳланишга ва қўшилиб кетишга мойил пуфакчалар ва йирингчалар билан намоён бўлган. Везикула ва пустулаларнинг айримлари ёрилган, ўрнида нам эрозиялар ҳамда қалин геморрагик крусталар ҳосил бўлган. Тошмалар қовурғалар ораси нерв йўналиши бўйлаб асимметрик жойлашган. Элементларни пайпаслаганда кескин оғриқли.

Кўкрак ва қорин соҳаларида жойлашган зарарланиш элементлари 2–3 мм гача ичида шаффоф сероз суюқлик сақловчи симметрик везикулалар кузатилган. Периферик лимфа тугунлари катталашган. Тери қўшимчалари томонидан патология аниқланмаган. Дермографизм – қизил. Субъектив: кучли оғриқ, бир оз қичишиш.






Лаборатор ва функционал текширувлар режаси

Ўз.Р.ССВнинг 2025 йил 15 сентябрдаги 287-сонли буйруқ стандарти ва йўриқномаси асосида:

- Умумий қон таҳлили
- Қонда РМП таҳлили
- Қонда ОИВ таҳлили

Лаборатор ва функционал текширувлар натижаси:

► Умумий қон таҳлили

Гемоглобин (HB) – 128,0 г/л [E: 130,0–160,0; A: 120,0–140,0]
Эритроцитлар (RBC) – 3,94 $\times 10^{12}$/л [E: 4,0–5,0; A: 3,9–4,7]
Лейкоцитлар (WBC) – 3,71 $\times 10^{9}$/л [4,0–9,0]
Сегмент ядроли нейтрофил – 73,2 % [47–72]
Эозинофиллар – 5 % [0,5–5]
Моноцитлар – 12,5 % [3–11]
Лимфоцитлар – 12 % [19–37]

Эритроцитнинг чўкиш тезлиги (EChT) – 20 мм/соат [E: 2–10; A: 2–15]

► ОИВ қон таҳлили – манфий (N4 IXA)

► Плазма билан микро реакция (RMP) – плазма манфий

Касаллик анамнези, клиник кўрик ва лаборатория-инструментал тадқиқотлар натижаларига асосланиб беморга қуйидаги ташхис қўйилди:

Асосий ташхис: Кўп миелома ва ёмон сифатли плазматик ҳужайрали ўсма C90

Ҳамроҳ ташхис: Герпес зостернинг генерализациялашган шакли B02

Даволаш режаси (ССВ стандартлари бўйича):

Вирусга қарши терапия:

Таб. Ацикловир 800 мг × 5 марта, 10 кун

Витаминотерапия:

Sol.аскорбин кислота 5 % – 2.0 мл, мушак орасига № 0

Sol.витамин B12 0.05 % – 1.0 мл, мушак орасига № 0

Ностероид яллиғланишга қарши дорилар:

Sol. диклофенак натрий 25 mg 1 ml мушак орасига 5 кун

Маҳаллий даволаш:

Анилин бўёқлари: Фукорцин эритмаси 5 мл дан кунига 2 марта

Вирусга қарши: Ацикловир 5 %-10 г суртма кунига 2 марта 10 кун

Физиотерапия УФО 10 kun

Хулоса. Ушбу клиник ҳолатда камдан-кам учрайдиган касалликлар гуруҳига мансуб бўлган герпес зостернинг генерализациялашган тури аниқланди. Касалликнинг оғир ва тарқалган кечиши беморда мавжуд миелома касаллиги билан боғлиқ иммуносупрессив ҳолат фонида ривожланган.

Ўз вақтида қўлланилган антивирус ва симптоматик даволаш касалликнинг регрессиясига ва оғир асоратларнинг олдини олишга имкон берди. Ушбу ҳолат иммуносупрессив ҳолатдаги беморларда герпес зостернинг эрта ташхиси ва комплекс даволашининг муҳимлигини яна бир бор тасдиқлайди.

АДАБИЁТЛАР

1. Arvin AM. VaricellaZoster Virus. Clinical Microbiology Reviews. 1996;9(3):361–381.
Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, et al. Varicella zoster virus infection. Nature Reviews Disease Primers. 2015;1:15016.
2. Johnson RW, AlvarezPasquin MJ, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease burden: A comprehensive review. Journal of Clinical Virology. 2015;64:1–8.
3. Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. New England Journal of Medicine. 2013;369(3):255–263.
4. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. New England Journal of Medicine. 2005;352(22):2271–2284.

5.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23886000/

6..https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/242229

7.https://mzdrav.rk.gov.ru/file/Opojasyvajushhij gerpes

УДК: 616.529.1

АКТУАЛЬНОСТЬ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ ПРЕЕМСТВЕННОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С БУЛЛЁЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

***ПЯГАЙ Г.Б.*, ИБРАГИМОВА Н.С.**

Ташкентский государственный медицинский университет

ХУЛОСА

БУЛЛЕЗ ЭПИДЕРМОЛИЗ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРНИ ДИАГНОСТИКА ҚИЛИШ ВА ДАВОЛАШДА СОҲАЛАРАРО УЗВИЙЛИКНИНГ ДОЛЗАРБЛИГИ

Пягай Г.Б., Ибрагимова Н.С.

Буллез эпидермолиз эрта ташхислаш зарурати нафақат тиббий, балки катта ижтимоий аҳамиятга ега. Мамлакатимизда ушбу патологияга чалинган болалар учун ноёб шароитлар яратилган бўлиб, беморларни эрта аниқлаш ва жаҳон стандартлари даражасида сифатли даволанишни таъминлаш

бўйича фаол санитария-маърифий ишлар олиб борилмоқда. Шунга қарамай, буллез эпидермолиз ташхисида хатоларга олиб келадиган шифокорлар ўртасидаги заиф узлуксизлик ва шу муносабат билан беморларни мантиқсиз бошқариш афсуслантиради ва ушбу беморлар билан бевосита алоқада бўлган мутахассислар томонидан синчковлик билан таҳлил қилишни талаб қилади.

Калит сўзлар: генодерматозлар, буллез эпидермолиз, ташхислаш

SUMMARY

THE RELEVANCE OF INTERDISCIPLINARY CONTINUITY IN THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH EPIDERMOLYSIS BULLOSA

Pyagay G.B., Ibragimova N.S.

The need for early diagnosis of epidermolysis bullosa is not only of medical but also of great social importance. Our country has created unique conditions for children with this pathology, and active sanitary and educational work is underway to identify patients early and ensure quality treatment at the level of world standards. Against this background, the weak continuity between doctors, which leads to errors in the diagnosis of epidermolysis bullosa and, in this regard, irrational patient management, is regrettable and requires careful analysis by specialists directly dealing with these patients.

Key words: genodermatoses, epidermolysis bullosa, diagnosis.

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ ПРЕЕМСТВЕННОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С БУЛЛЁЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

Пягай Г.Б., Ибрагимова Н.С.

Необходимость ранней диагностики буллезного эпидермолиза имеет не только медицинское но и огромное социальное значение. В нашей стране созданы уникальные условия для детей с такой патологией, ведется активная санитарно-просветительская работа по раннему выявлению пациентов, обеспечению качественного лечения на уровне мировых стандартов. На этом фоне, слабая преемственность между врачами, приводящая к ошибкам диагностики буллезного эпидермолиза и, в связи с этим, нерациональному ведению пациентов вызывает сожаление и требует тщательного анализа специалистами непосредственно сталкивающимися с данными пациентами.

Ключевые слова: генодерматозы, буллезный эпидермолиз, диагностика.

Введение. Актуальность ранней диагностики буллёзного эпидермолиза обусловлена тяжестью клинического течения заболевания, его генетической гетерогенностью и высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений. Буллёзный эпидермолиз представляет собой группу редких наследственных дерматозов, характеризующихся повышенной хрупкостью кожи и слизистых оболочек, что приводит к образованию пузырей и эрозий даже при минимальном механическом воздействии. Раннее выявление заболевания имеет принципиальное значение для определения его клинической формы, прогноза и тактики ведения пациента, поскольку различные типы буллёзного эпидермолиза существенно различаются по тяжести, риску инвалидизации и уровню летальности [1].

Своевременная диагностика позволяет на ранних этапах начать комплексное междисциплинарное сопровождение пациентов, включающее дерматологическую, педиатрическую, хирургическую, нутритивную и генетическую помощь. Это способствует снижению частоты инфекционных осложнений, нарушений питания, анемии, поражений слизистых оболочек и замедлению прогрессирования рубцовых изменений. Кроме того, ранняя верификация диагноза с использованием современных молекулярно-генетических и иммуноморфологических методов создаёт условия для персонализированного подхода к лечению и ухода, а также для участия пациентов в клинических исследованиях новых терапевтических стратегий.

Не менее значима ранняя диагностика буллёзного эпидермолиза и с точки зрения медико-генетического консультирования семей. Установление точного генетического дефекта позволяет оценить риск повторного рождения больного ребёнка, проводить пренатальную и преимплантационную диагностику, а также формировать обоснованные репродуктивные решения. Таким образом, раннее выявление буллёзного эпидермолиза является ключевым фактором, определяющим не только клинический исход заболевания, но и качество жизни пациентов и их семей, что подчёркивает его высокую клинико-социальную значимость [2].

На этом фоне особую значимость приобретает тесная преемственность между врачами разного профиля – педиатрами-неонатологами, врачами общей практики, дерматовенерологами и др., позволяющая оптимизировать работу с больными БЭ, облегчить социальную и материальную нагрузку на семьи пациентов. В нашей стране созданы уникальные условия для пациентов с генодерматозами, позволяющими значительно облегчить бремя заболевания для пациентов и их родителей [3]. Следует подчеркнуть, что работа,

проводимая отделением генодерматозов в республике не ограничивается лишь стационарным лечением больных, а включает и диспансерное наблюдение за пациентами, проведение образовательных программ по повышению информированности среди пациентов и медицинских работников. Применяемые методики лечения характеризуются высокой эффективностью, проводятся с использованием специализированного перевязочного материла изготовленными по инновационным технологиям, что позволяет избегать полипрагмазии. Данные методы лечения не всегда доступны даже в странах с развитой медициной [4]. Важным моментом после установления диагноза является тщательное информирование всех членов семьи о всех аспектах заболевания, правильный уход, что позволит минимизировать осложнения данного заболевания. Нижеприведенный клинический случай, по нашему мнению будет интересен для практических врачей.

Приводим наш пример

Пациент А. Возраст 9 мес. Житель Наманганской области, Папского района. Обратился с родителями на консультацию в частную клинику «Gregory Derm» с жалобами на поражение кожи туловища и конечностей. Со слов, высыпания отмечаются с рождения, по поводу которых обращались к разным врачам, получали различные назначения, антибиотики, применяли наружные средства, которые оказывали незначительный эффект.

Из анамнеза. Ребенок родился недоношенным, 32 недели. При рождении состояние было тяжелое. В первые часы жизни была выявлена непроходимость верхнего отдела ЖКТ. Ребенок был переведен в неонатальную хирургию, где при обследовании были установлены следующая патология: высокая кишечная непроходимость, атрезия желудка, осложнения аспирационной бронхопневмонией. Больному была проведена хирургическая операция, создание гастро-дуоденоанастомоза, после чего пациент был выписан под наблюдение по месту жительства. В дальнейшем ребенок рос и развивался практически нормально, набирал вес, однако кожные поражения не проходили, по поводу которых родители обращались ко многим врачам, получали различное лечение, но без эффекта.

На момент обследования общее состояние ребенка удовлетворительное, в сознании, положение активное. Росто-весовые показатели в пределах нижней возрастной нормы.

Status localis. Кожно-патологический процесс носит распространенный подострый характер. Элементами поражения являются пузыри и эрозии различного размера. Пузыри в размере от 0,3 до 1,5 см в диаметре, умеренной плотности расположены преимущественно на верхних и нижних конечностях, эрозии со скудным отделяемым расположены также в основном на конечностях, размеры их варьируют от 0,2-0,3 см до 2,5 см в диаметре. Края эрозий ровные, правильной округлой формы. Сипмтом Никольского отрицателен. Кроме того, отмечается наличие множественных вторичных гиперпигментированных пятен, а также деформация ногтей 1-х пальцев стоп с утолщением ногтевых пластинок и подногтевым гиперкератозом (рис. 1, 2, 3, 4).



Рис. 1. Пузырь на голени.



Рис. 2. Эрозии на нижних конечностях.



Рис. 3. Эрозии на нижних конечностях.



Рис. 4. Деформации ногтей

На основании клинико-анамнестических данных был выставлен предварительный диагноз: Буллёзный эпидермолиз.

Пациент направлен в РСНПЦДВиК МЗ РУз, где прошел дополнительное обследование.

Патоморфологическое обследование с участка поражения выявило следующее:

Выраженный гиперкератоз с роговыми пробками, неравномерный акантоз, зернистый слой без особенностей, местами вакуолизация клеток базального слоя и шиповатого слоев эпидермиса, базальная мембрана утолщена. В дерме определяются субэпидермальные щели, отмечается незначительный отек пролиферация сосудов, дезорганизация и фиброз коллагеновых волокон, периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с содержанием единичных нейтрофилов, придатки кожи не определяются.

Подобная морфологическая картина соответствует диагнозу БУЛЛЁЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ (простая форма). Сочетать с клиникой.

Пациент был госпитализирован в отделение генодерматозов РСНПМЦДВиК РУз, где получил лечение согласно стандартам с использованием всего набора физиотерапевтических методов лечения и специального перевязочного материла. Состояние при выписке со значительным улучшением.

Приведенный случай акцентирует внимание на необходимость более тесной междисциплинарной координации, что позволит оптимизировать лечение данных пациентов и минимизировать осложнения буллёзного эпидермолиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, Has C, Magin TM, Marinkovich MP, Marshall JF, McGrath JA, Mellerio JE, Polson R, Heagerty AH. Epidermolysis bullosa. Nat Rev Dis Primers. 2020 Sep 24;6(1):78. doi: 10.1038/s41572-020-0210-0.
2. ПП-4440 от 7 сентября 2019 года – Постановление Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями».
3. Отделение генных дерматозов открылось на базе центра дерматовенерологии и косметологии – Новости Узбекистана – Gazeta.uz. 11.10.2021.
4. Н.С. Ибрагимова, А.А. Сыдиков, К.У. Ибрагимов, Д.Д. Ашуров. Случай ошибки при ранней диагностики буллезного эпидермолиза у детей. Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2025. № . С. 103–106.

УДК: 616.5-002.5-07-08

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТУБЕРКУЛЁЗА КОЖИ

Ш.З. МАВЛЯНОВА, А.И. ИСМАГИЛОВ, Ш.Ф. САДИЕВ, А.А. ХАМИДУЛЛАЕВА, Б.Р. МАДРЕЙМОВ

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

ХУЛОСА

ТЕРИ ТУБЕРКУЛЁЗИ КЛИНИК ҲОЛАТИ

Ш.З. Мавлянова, А.И. Исмагилов, Ш.Ф. Садиев, А.А. Хамидуллаева, Б.Р. Мадреймов

Мақолада тери туберкулези ҳолатининг аёл бемор мисолида учраши келтирилган.

Калит сўзлар: тери туберкулези, этиопатогенез, клиника, даво.

SUMMARY

CLINICAL CASES OFPELLAGROID DERMITIS

Sh.Z. Mavlyanova, A.I. Ismagilov, Sh.F. Sadiyev, A.A. Xamidullaeva, B.R. Madreymov

The cases of cutaneous tuberculosis in woman is described in this article.

Keywords: cutaneous tuberculosis, ethiopathogenez, clinic, treatment.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ТУБЕРКУЛЁЗА КОЖИ

Ш.З. Мавлянова, А.М. Исмагилов, Ш.Ф. Садиев, А.А. Хамидуллаева, Б.Р. Мадреймов

В статье описан случая туберкулёза кожи у женщины.

Ключевые слова: туберкулёз кожи, этиопатогенез, клиника, лечение.

Туберкулёз кожи представляет собой редкую форму внелёгочного туберкулёза, вызванную Mycobacterium tuberculosis. Несмотря на снижение общей заболеваемости туберкулёзом, кожные проявления остаются значимой клинической проблемой из-за сложности диагностики, малобациллярности и сходства с другими гранулематозными дерматозами. Заболевание включает широкий спектр клинических форм, каждая из которых может существенно различаться по морфологии и течению [1, 2, 3].

Этиология и патогенез. Развитие кожного туберкулёза определяется вирулентностью возбудителя, путём заражения (контактным, лимфогенным или гематогенным) и иммунным ответом организма. В коже формируется гранулематозное воспаление, включающее эпителиоидные клетки, гигантские клетки Лангханса и лимфоциты. В зависимости от формы могут присутствовать казеозный или неказеозный некроз. У значительной части пациентов классический гистологический рисунок может быть неполным, что затрудняет диагностику [1, 2, 3].

Клинические формы. Кожный туберкулёз отличается большим разнообразием клинических проявлений. Наиболее известными формами являются lupus vulgaris, scrofuloderma, туберкулёзная гумма и другие варианты. Поражения могут имитировать широкий круг заболеваний – саркоидоз, грибковые инфекции, атипичные микобактериозы, что требует высокой настороженности у врача. Течение заболевания зависит от иммунного статуса пациента и пути инфицирования. [2,3]

Актуальность. Несмотря на относительную редкость, туберкулёз кожи имеет важное эпидемиологическое и клиническое значение. Ранняя диагностика позволяет предотвратить прогрессирование, уменьшить вероятность генерализации инфекции и снизить риск хронизации и формирования выраженных рубцов [1, 3].

Приводим наши наблюдения

Больная Т. Ш. 1994 года рождения. обратилась в РСНПЦДВиК с жалобами на высыпания на лице и зуд. Субъктивно: зуд и жжение.

Anamnesis morbi: Со слов пациентки считает себя больной в течение 1 года. Заболевание ни с чем не связывает. Первые высыпания в виде узелков, появились на коже лба. По поводу высыпаний обращалась в КВД по месту жительства и получила лечение. Из назначенного помнит мазь Скинорен. После проведённого лечения высыпания не исчезли. В связи с ухудшением состояния кожи, покраснением, зудом и наличием новых высыпаний, пациентка обратилась в РСНПЦДВиК и прошла ряд обследований: ОАК: показатели МСН – понижены, лимфоциты - по-

вышены, RPR-отрицательный, Анализ на демодекс – 3–4/1. После получения результатов выставлен предварительный диагноз: «Акне» с подозрением на «Туберкулёз кожи» и направлена для стационарного лечения во 2-е стационарное дерматологическое отделение

Anamnesis vitae: Родилась здоровой, росла и развивалась в удовлетворительных условиях. Физическое и психическое развитие соответствует возрасту. Перенесённые заболевания: ОРВИ, ветряная оспа, операция кесарева сечения в 2022 году. Наследственная предрасположенность: у дядь имеется акне. Вредных привычек нет. Аллергических реакций на лекарства и продукты питания не отмечает.

Эпидемиологический анамнез: За последние 6 месяцев за границу не выезжала, у стоматолога и хирурга не наблюдалась.

Status praesens: Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Со стороны внутренних органы жалоб нет

Status localis: Кожно-патологический процесс носит хронический, локализованный, симметричный, воспалительный характер, расположенный на коже лица. Морфологические элементы представлены: эритемой, папулами, мягкими, тестоватой консистенции бугорками, цветом от желтовато-коричневого до красновато-бурого, расположенными на коже лба, носа, щёк, висков, подбородка. Размер элементов – от 0,5 до 1 см в диаметре, с нечеткими, размытыми контурами, слегка возвышающиеся над поверхностью кожи, умеренно инфильтрированные, частично склонные к распаду с образованием поверхностных атрофических участков. При диаскопии – симптом «яблочного желе» – положительный. Кожные придатки – без особенностей. Фототип кожи по Фицпатрику – III. Дермографизм: красный. Субъективно: зуд и жжение.

Нами были проведены следующие лабораторно-инстументальные методы обследования:

Общий анализ крови (ОАК): Эритроциты (RBK) – 4.30 10^12/l

Цветовой показатель – 0.89; Лейкоциты (WBC) – 7.72 10^9/l; Гемоглобин – 127 g/l; Сегментоядерные нейтрофилы – 51.8 %; Гематокрит (HCT) – 36.6 %; Тромбоциты (PLT) – 240 10^9/l Эозинофилы – 1.7 %; Моноциты – 4.9 %; Лимфоциты – 41.4 %; Количество гемоглобина в 1 эритроците (MCH) – 29.5 pg.

Исследование на демодекс: Результат – 3–4.

ИХЛА-исследование на SHBG. Женский – 59.319 nmol/l.

ИФА для определения суммарных антител к антигену M. Tuberculosis. Суммарные антитела к антигену M. tuberculosis – 0.169 – [<0.25 Negative / > 0.25 Positive].

Экспресс-анализ INTEC на ВИЧ. ВИЧ/СПИД (антитела) – Отрицательный.

Гистологическое исследование патологического очага кожи: В биоптате с кожи лица отмечается незначительный гиперкератоз местами отслойка рогового слоя, зернистый слой без особенностей, неравномерный акантоз, чередующийся с участками уплощенного эпидермиса, спонгиоз, базальный слой без особенностей. В сосочковом слое дермы выраженный отек , сосуды расширены эндотелий их набухший вокруг них отмечается гранулематозные инфильтраты , состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов, нейтрофилов, плазмоцитов, эпителиоидных клеток; и единичных гигантских многоядерных клеток; коллагеновые волокна набухшие, местами определяются очаги некробиоза, коллагеновых волокон, придатки кожи сохранены. Вокруг них определяется аналогичный инфильтрат. Заключение - подобная морфологическая картина характерная для специфического воспалительного процесса. Необходимо исключить туберкулез кожи!

После проведённых исследований пациентка была направлена в туберкулёзный диспансер с целью уточнения диагноза и определения лечебной тактики. В условиях диспансера ей выполнили рентгенографию грудной клетки и ПЦР-исследование кожного биоматериала на Mycobacterium tuberculosis, подтвердившее наличие инфекции. Исходя из результатов обследования был выставлен следующий диагноз:

Диагноз основной: Туберкулёзная волчанка, милиарная форма (МКБ-10: A18.4).

Сопутствующий: Демодекоз (B88).

Представленный клинический случай иллюстрирует важность комплексной оценки пациента при туберкулезе кожи. Своевременная диагностика совместно со смежными специалистами позволяет достичь клинического эффекта и предотвратить тяжёлые осложнения, что имеет большое значение для практической медицины.





ЛИТЕРАТУРА

1. Арифов С.С. Клиническая дерматология и венерология – Т.: « Voris-nashriot», 2008. Стр. 198–200.
2. Фицпатрик Т. и др. »Дерматология в клинической практике». Перевод с англ. – М.: «БИНОМ». 2012. Том 2. Стр. 1322-1323.
3. Martínez González J. F., Ricarte González A. L., Miranda Servín M. et al. Cutaneous Tuberculosis: A Comprehensive Review of Etiopathogenesis, Clinical Subtypes, Diagnostic Modalities, and Contemporary Therapeutic Approaches. International Journal of Medical Science and Clinical Research Studies. 2025; 5(5): 710–714. DOI: 10.47191/ijmscrs/v5-i05-06.

УДК:616.527-056.7-07-08

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ СЕМЕЙНОЙ ПУЗЫРЧАТКИ ГУЖЕРО-ХЕЙЛИ-ХЕЙЛИ

А.Б. РАХМАТОВ, А.А. ХАМИДУЛЛАЕВА*, Б.Р. *МАДРЕЙМОВ

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

ХУЛОСА

СУРУНКАЛИ ХАФСИЗ ОИЛАВИЙ ПЕМФИГУС (ХЕЙЛИ-ХЕЙЛИ КАСАЛЛИГИ)

А.Б. Рахматов, А.А. Хамидуллаева, Б.Р. Мадреймов

Мақолада Гужеро-Хейли-Хейли сурункали яхши сифатли пемфигусининг клиник ҳоллари типик тери кўринишлари ва қўшимча аломатлар тавсифи билан келтирилган, шунингдек дерматознинг этиопатогенези, клиникаси, ташхислаш ва даволаш бўйича замонавий тасаввурлар баён этилган. Ташхисни тасдиқловчи лаборатория текширувлари мажмуаси ўтказилган. Даволаш усуллари, жумладан кортикостероидлар, кальценеврин блокаторлари ва антибиотикларни қўллаш кўриб чиқилган. Ижобий натижаларга эришиш учун комплекс ва фанлараро даволашнинг аҳамияти қайд этилган.

Калит сўзлар: пемфигус, оилавий, ташхислаш, даволаш.

SUMMARY

CLINICAL CASE OF CHRONIC BENIGN FAMILIAL PEMPHIGUS HAILEY-HAILEY DISEASE

A.B. Rakhmatov, A.A. Xamidullayeva, B.R. Madreymov

The article presents clinical cases of chronic benign pemphigus of Gougerot-Hailey-Hailey with description of typical skin manifestations and associated symptoms, as well as current concepts of the etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of the dermatosis. A comprehensive set of laboratory tests confirming the diagnosis was performed. Therapeutic approaches are reviewed, including

the use of corticosteroids, calcineurin inhibitors and antibiotics. The importance of comprehensive and multidisciplinary treatment for achieving positive outcomes is emphasized.

Key words: pemphigus, familial, diagnosis, treatment.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ СЕМЕЙНОЙ ПУЗЫРЧАТКИ ГУЖЕРО-ХЕЙЛИ-ХЕЙЛИ

А.Б. Рахматов, А.А. Хамидуллаева, Б.Р. Мадреймов

В статье представлены клинические случаи хронической доброкачественной пузырчатки Гужеро Хейли-Хейли с описанием типичных кожных проявлений и сопутствующих симптомов, а также современные представления об этиопатогенезе, клинике, диагностике и лечении дерматоза. Проведён комплекс лабораторных исследований подтверждающих диагноз. Рассмотрены подходы к терапии, включая использование кортикостероидов, блокаторы кальценеврина и антибиотиков. Отмечена важность комплексного и междисциплинарного лечения для достижения положительных результатов.

Ключевые слова: пузырчатка, семейная, диагностика, лечение.

Первое описание заболевания принадлежат Gougerot et Aller (1933), которые наблюдали распространённые формы болезни,начинающиеся в детском возрасте. В 1939 году братья Howard и Huqh Hailey сообщили о двух братьях, у которых заболевание развивалось в возрасте 26 и 28 лет и высыпания ограничивались крупными складками кожи.

Доброкачественная семейная хроническая пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли (Hailey–Hailey disease, HHD) – редкий наследственный дерматоз, обусловленный мутациями гена ATP2C1, характеризующийся хроническим рецидивирующим течением, акантолизом и преимущественным поражением крупных складок. Распространённость оценивается как 1:50 000 населения. Дебют заболевания чаще отмечается в возрасте 20–40 лет [5]. Болезнь Гужеро–Хейли–Хейли относится к группе наследственных акантолитических дерматозов. Начальным звеном в патогенезе доброкачественной семейной пузырчатки является мутация гена ATP2C1, находящегося на участке 3q22.1 хромосомы. Ген отвечает за синтез кальций-марганцевой аденозинтрифосфатазы секреторного пути (hSPCA1). Данный белок обеспечивает транспорт ионов кальция в аппарат Гольджи. Такой процесс необходим для правильной посттрансляционной модификации синтезированных белков, включая структурные белки клетки. При нарушении работы аденозинтрифосфатазы происходит патологическое повышение концентрации внутриклеточного кальция в кератиноцитах – основных клетках эпидермиса, что сопровождается; активацией транскрипции генов; синтезом специфических белков; реорганизацией цитоскелета кератиноцитов [3, 7].

Вышеперечисленные процессы предполагают наличие значительного количества аденозинтрифосфата (АТФ), вызывая его быстрое истощение в клетках. В отличие от нормальных клеток, где уровень АТФ восстанавливается после завершения энергозатратных процессов, при болезни Гужеро – Хейли – Хейли такого восстановления не происходит, что также объясняется повышенной внутриклеточной концентрацией кальция. Он накапливается в митохондриях, нарушая процесс окислительного фосфорилирования. Создается порочный круг: недостаток АТФ нарушает работу кальциевых насосов с дальнейшим накоплением кальция в клетке.

Доказанная причина развития доброкачественной семейной пузырчатки – мутация гена ATP2C1, однако приблизительно у 1/3 пациентов не выявляют генных нарушений. Данное наблюдение в сочетании с разнообразием клинических проявлений болезни указывает на вероятное наличие дополнительных этиопатогенетических механизмов, которые влияют на манифестацию и дальнейшее течение заболевания [7].

К триггерным факторам относятся:

– механическое повреждение кожи – существенный провоцирующий фактор,даже незначительное трение, давление или травматизация кожных покровов способны стать причиной обострения патологического процесса;

– повышенное потоотделение – при физических нагрузках или в условиях жаркого климата повышенное потоотделение обусловливает мацерацию эпидермиса и развитие дальнейших высыпаний;

– психоэмоциональный стресс – эмоциональное напряжение вызывает обострение через сложные нейроэндокринные механизмы, влияющие на состояние кожи;

– инфекционные заболевания – вызывают общее снижение иммунитета и изменение реактивности организма во время инфекционного процесса;

– хирургические вмешательства – объединяют непосредственное механическое воздействие на ткани и общий стресс для организма;

– изменения гормонального фона – колебания уровня гормонов во время менструального цикла провоцируют обострения дерматологической патологии с определенной периодичностью [4, 6].

Приводим наш пример

Клинически определяются множественные пузыри, сыпь может располагаться на любом участке кожного покрова, хотя предпочтительно это область шеи, подмышечные и паховые складки, область пупка. Для установления окончательного диагноза используют результаты клинических и лабораторных показателей: подмышечные впадины, где кожа постоянно соприкасается и подвергается трению; паховые складки, испытывающие значительную механическую нагрузку при движении; межъягодичная область; кожа под молочными железами; боковая поверхность шеи; внутренняя поверхность бедер; область наружных половых органов.

Заболевание начинается с развития первичного элемента – небольшого пузыря, наполненного прозрачной серозной жидкостью. Пузыри формируются на неизмененной или слегка гиперемированной коже и не вызывают каких-либо субъективных ощущений. Особенностью пузырей при доброкачественной семейной пузырчатке является их чрезвычайно тонкое покрытие, после вскрытия которого формируются эрозии (поверхностные дефекты кожного покрова). Они быстро покрываются корочками, которые внешне напоминают импетиго. На данной стадии пациенты начинают испытывать субъективные симптомы: развивается боль различной степени тяжести; беспокоит зуд; возникает ощущение жжения в местах поражения.

Морфология очага поражения по мере прогрессирования доброкачественной семейной пузырчатки становится все более вариабельной: формируются крупные бляшки, достигающие > 10 см в диаметре. Они имеют полициклическую (множественно изогнутую) форму и четкие, хорошо очерченные границы; на поверхности бляшек появляются множественные эрозии, покрытые корочками желтоватого оттенка; по краям очагов остаются одиночные вялые пузыри и небольшие эрозии, часто с остатками покрытия.

Патогномоничный симптом доброкачественной семейной пузырчатки – «симптом мозговых извилин». Поверхность кожи в складках покрывается глубокими бороздами, которые напоминают извилины головного мозга.

При болезни Гужеро-Хейли - Хейли слизистые оболочки остаются интактными, то есть не вовлекаются в патологический процесс. Вблизи эрозий может быть положителен симптом Никольского.

Диагностика. Особенность течения доброкачественной семейной пузырчатки: симптоматика при болезни Гужеро - Хейли -Хейли носит волнообразный характер с чередованием периодов обострений и ремиссий. Длительность таких периодов значительно варьирует – от нескольких месяцев до нескольких лет; анамнез – наличие наследственной предрасположенности; цитологическое исследование – при изучении мазков-отпечатков, взятых с поверхности эрозий, выявляются характерные акантолитические клетки без дегенеративных изменений (дифференциальное отличие от истинной акантолитической пузырчатки); гистологическая картина при доброкачественной семейной пузырчатке – в биопсийном материале отмечаются акантолитические щелевидные пузыри, находящиеся в надбазальной части эпидермиса; метод прямой иммунофлюоресценции – в различных структурах эпидермиса и дермы идентифицируются иммуноглобулины (Ig) классов А и М, ранний компонент комплемента, фибринозный экссудат; исследование сыворотки крови методом непрямой иммунофлюоресценции – типичным является повышение уровней IgA и IgG при одновременном снижении содержания IgM. В подавляющем большинстве случаев циркулирующие IgG-антитела специфичны к различным структурам кожи: антигенам десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия; ядерным компонентам кератиноцитов; базальной мембране эпидермиса и волосяных фолликулов; компонентам ретикулярного слоя; изотропным дискам гладкой мускулатуры; эндотелию капилляров кожи. В мазках-отпечатках со дна эрозий обнаруживаются акантолитические клетки. Могут наблюдаться признаки преждевременной кератинизации (дискератоз), чем и обусловлены определенные высыпания [4].

Дифференциальная диагностика. Клинические дифференциальные диагнозы при гипергидрозе включают: болезнь Дарье, вегетативную пузырчатку, инверсный псориаз, остроконечные кондиломы, стригущий лишай, интертриго (кандидозное или нет), и, в перианальной области, эритразма, контактный дерматит, импетиго, черный акантоз, псориаз [4].

Лечение. Унифицированного протокола лечения пациентов с болезнью Гужеро – Хейли – Хейли на текущий момент не разработано. Современные подходы к терапии направлены на контроль симптомов и увеличение периодов ремиссии, полного излечения добиться не удается. В медицинской литературе описаны группы препаратов, применение которых обусловливало позитивный клинический эффект: антибактериальные препараты группы макролидов и тетрациклинов- помогают предотвратить вторичное инфицирование пораженных участков; метотрексат: иммуносупрессор применяют в низких дозах для контроля над заболеванием.

Он подавляет активность воспалительного процесса и способствует длительной ремиссии; ретиноиды – воздействуют на процессы кератинизации и обладают противовоспалительным действием; системные глюкокортикостероиды- применяют при тяжелых формах обострений патологии. Они быстро подавляют воспалительный процесс, однако их длительный прием ограничен вследствие побочных эффектов. Обычно их применяют короткими курсами для купирования острых состояний;

Витаминотерапия – обосновано применение витаминов группы В и аскорбиновой кислоты. Витамины группы В, улучшают метаболические процессы в коже и нервной ткани, а аскорбиновая кислота способствует регенерации клеток и укреплению иммунной системы;

антигистаминные препараты – уменьшают выраженность зуда и воспаления; топические стероиды – подавляют локальное воспаление и уменьшают выраженность симптомов заболевания. При длительном применении следует учитывать риск атрофии кожи; такролимус как средство поддерживающей терапии обусловил обнадеживающие результаты. Препарат можно применять длительно, не вызывая атрофии кожи, что является его преимуществом перед топическими стероидами; ботулотоксин А в низких дозах – снижает гипергидроз, который часто провоцирует обострения заболевания. Снижение потоотделения в пораженных областях благотворно влияет на тяжесть течения патологии и продлевает ремиссию. В последние годы широко стали использоваться биологические препараты [1, 2].

Физиолечение. Комплексное лечение доброкачественной семейной пузырчатки включает различные физиотерапевтические процедуры, такие как: кислородно-озоновая терапия – улучшает реологические свойства крови, за счет чего нормализуется микроциркуляция в пораженных участках кожи, ускоряются процессы заживления и регенерации. Озон, применяемый в ходе терапии, помогает: снизить активность воспалительного процесса в коже; выведению продуктов метаболизма из организма; уменьшить выраженность дискомфорта, болезненность и зуд в пораженных участках; нормализовать иммунные реакции организма; узкополосная ультрафиолетовая фототерапия В (UVB) – уменьшает воспаление, нормализует процессы кератинизации и способствует длительной ремиссии заболевания; лазерная абляция – происходит контролируемое удаление поврежденных тканей с минимальным повреждением окружающих здоровых участков. Лазерная абляция эффективна при локализованных формах патологии и может значительно улучшить внешний вид кожи в местах поражения. Выбор конкретного метода физиотерапии или их комбинации должен осуществляться индивидуально с учетом особенностей течения заболевания, локализации поражений, общего состояния здоровья пациента и наличия противопоказаний к определенным процедурам, например фотодинамическая терапия [8].

Приводим собственное наблюдение. Больная (мама), Йулдошева Ш. О. 1995 г.р., обратилась в РСНПЦДВиК филиал Навои, с жалобами на высыпания в области подмышечных впадин и паховых складок , При поступлении предъявляла жалобы на узелковые высыпания на обеих голенях, сопровождающиеся выраженным дискомфортом, и неприятным запахом. Субъективно: жжением. Пациентка считает себя больной в течение 3 лет, обостряется каждое лето, после физической нагрузки, трения одежды, повышенного потоотделения. Отмечала ухудшение состояния кожи после стресса и в жаркую погоду. По поводу заболевания, за медицинской помощью не обращалась, самостоятельно использовала противогрибковые кремы, с временным улучшением. У матери и тети, аналогичные симптомы с молодости.

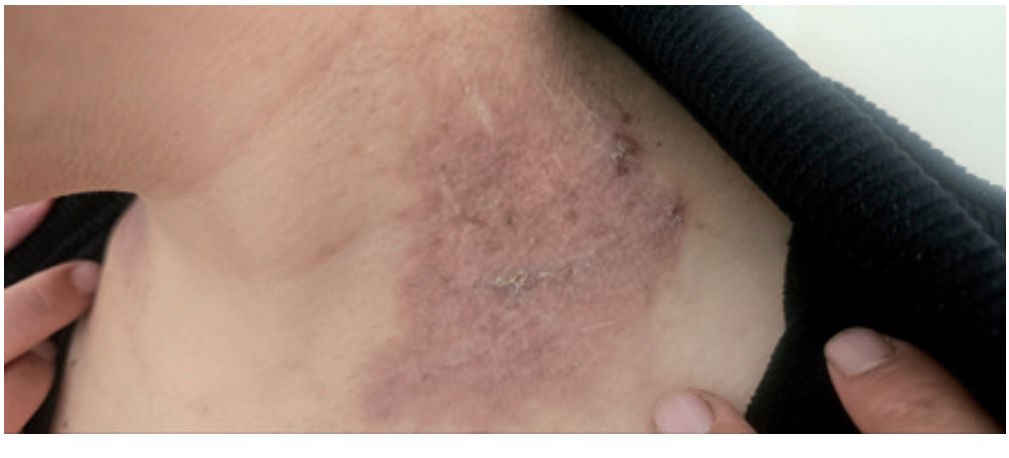


Рис. 1. Клинические проявления хронической доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли в области шеи (наличие папилломатозных элементов).

Больная (дочка), Илхомова Н. 2015 г.р., обратилась в РСНПЦДВиК филиал Навои, с жалобами на высыпания в области подмышечных впадин и паховых складок , При поступлении предъявляла жалобы на узелковые высыпания на обеих голенях, сопровождающиеся выраженным дискомфортом, и неприятным запахом. Субъективно: жжение.Пациентка считает себя больной в течение 5 лет, обостряется каждое лето, после физической нагрузки, трения одежды, повышенного потоотделения. Отмечала ухудшение состояния кожи после стресса и в жаркую погоду. По поводу заболевания, за медицинской помощью не обращалась, самостоятельно использовала противогрибковые кремы, с временным улучшением.



Рис. 2. Клинические проявления хронической доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли в области шеи и подмышек.

Таким образом, приведённый клинический случай является ярким примером наличия в данной семье случаев доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро Хейли-Хейли с минимальными клиническими и патологическими проявлениями патологической картины. Умеренные дозы системной кортикостероидной терапии позволяют получить терапевтический эффект. Хроническая доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро Хейли-Хейли-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. Дрождина М.Б.,Кошкин С.В., Городничев П.В.Способ лечения доброкачественной семейной пузырчатки с применением омализумаба. Клиническая дерматология и венерология. 2025; 24 (1): 72–80.
2. Дрождина М.Б., Кошкин С.В.,Обзор современных методик и анализ результативности лечения пациентов с доброкачественной хронической семейной пузырчаткой Гужеро-Хейли-Хейли. Вест дерматол. 2024; 100 (6):70–80.
3. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я.. Клиническая дерматология: Редкие и атипичные дерматозы. / Ереван: Айрастан. 1989. 567 с.
4. Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Абрамова Т.В. Дифференциальная диагностика пузырных дерматозов. Вест дерматол. 2016; 6: 43–56.
5. Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. Болезнь Хейли-Хейли: эпидемиология и характер клинического течения. Росс журн кож вен бол. 2015; 18 (5): 16–21.
6. Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. Особенности манифестации и диагностики болезни Хейли-Хейли в Московской области. Росс журн кож бол. 2015; 18(4): 24–28.
7. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В., Москва: Атлас/ Наука. Наследственные болезни и пороки развития кожи. 2004. 174 с.
8. Сухова Т.Е., Мельникова Е.А., Смирнова С.Н. Фотодинамическая терапия: новый взгляд на лечение болезни Дарье и болезни Хейли-Хейли. Biomedical Photonics. 2025; 14(2): 10–11.