НОВОСТИ

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

№ 3.2023 (103)
ISSN 2091-5969

ЦЕНТРАЛЬНОАЗИАТСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ВА РЕПРОДУКТИВ САЛОМАТЛИК ЯНГИЛИКЛАРИ

Марказий Осиё илмий амалий журнали

THE NEWS OF DERMATOVENEROLOGY AND REPRODUCTION HEALTH

Central Asian Scientific and Practical Journal

1998-2023 25 ЛЕТ

Юбилейный выпуск

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ
АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ ЧАСТНОЙ ПРАКТИКИ УЗБЕКИСТАНА
КЛИНИКА «MAHLIYO-SHIFO» & V

«Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья»
Рецензируемый научно-практический журнал
Публикуется 4 раза в год
Основан в 1997 году

The news of dermatovenerology and reproduction health» is a peer reviewed journal, is published 4 times a year

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

Журнал зарегистрирован Госкомитетом Республики Узбекистан по печати и информации
Лицензия №0527 от 13. 02. 2009 г.

А Д Р Е С Р Е Д А К Ц И И:
г. Ташкент, Шайхонтохурский район,
проезд Лабзак, 10 Клиника «Maxliyo-shifo» & V

Тел: (+99871) 244-06-33
(+99890) 978-38-78
(+99890) 353-14-45
E-mail: **dermatol47@mail.ru**
сайт: **www.ndrz.uz**

Зав. редакцией: Ф. Ф. Хашимов
Менеджер по распространению: Ж. М. Умаров
Компьютерный набор и верстка: С. С. Таджиев

Подписной индекс – 1039
1042

За содержание рекламных материалов ответственность несет рекламодатель

Подписано в печать 25.09.2023

Формат 60X84 1/8
Печать офсетная
Цена договорная
Тираж 1000 экз.
Заказ №

ООО «ALPHA OMEGA Marketing»
Адрес: г. Ташкент, Ц-13, ул. А. Кодирий, 35
Тел: (+99871) 241-54-87
E-mail: alpha.omega.uz@gmail.com

НОВОСТИ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ
№3 (103)
2023 год

ЦЕНТРАЛЬНОАЗИАТСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор – Ваисов А. Ш.
Зам. гл. редактора – Маннанов А. М.
Зам. гл. редактора – Курбанов Д. Д.
Отв. секретарь – Рахматов А. Б.

Абдуллаев М.И., Азизов Б.С., Арифов С.С., Атабеков Н.С., Аюпова Ф.М., Ваисов И.А., Джаббарова Ю.К., Ибрагимов О.Д., Имамов О.С., Исмаилова Г.А., Каримов А.Х., Каримова Ф.Д., Магрупов Б.А., Мухамедов И.М., Нажмитдинова Д.К., Пахомова Ж.Е., Порсохонова Д.Ф., Сабиров У.Ю., Садыков А.А., Султанов С.Н., Ташкенбаева У.А., Турсунов Б.З., Хаитов К.Н., Шодиев Х.К.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адаскевич В.П. (Беларусь, Витебск)
Абдуллаев Т.А. (Узбекистан, Ташкент)
Абидов А.М. (Узбекистан, Ташкент)
Акилов Ф.А. (Узбекистан, Ташкент)
Атилла Л.М. (Женева, Швейцария)
Батпенова Г.Р. (Казахстан, Астана)
Гюнеш А. (Турция)
Заславский Д.В. (Россия, Санкт-Петербург)
Зоиров П.Т. (Таджикистан, Душанбе)
Зуфарова Ш.А. (Узбекистан, Ташкент)
Исмаилова А.М. (Туркменистан, Ашгабад)
Каримова Д.Ф. (Узбекистан, Ташкент)
Кешилева З.Б. (Казахстан, Алматы)
Мунир А. (Индия, Дели)
Литус О.И. (Украина, Киев)
Лукьянов А.М. (Беларусь, Витебск)
Мусабаев Э.И. (Узбекистан, Ташкент)
Набиев Т.А. (Узбекистан, Ташкент)
Олисова О.Ю. (Россия, Москва)
Рахимов И.Р. (Узбекистан, Ташкент)
Саипов С.С. (Узбекистан, Ташкент)
Эшбоев Э.Х. (Узбекистан, Ташкент)

СОДЕРЖАНИЕ

Оригиналные статьи

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ТЕЧЕНИЯ КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА
Ф.Ф. Умуров, А.Р. Салиев, Г.А. Исмаилова, Ф.Ф. Хашимов.....*4*

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА Ile462Val ГЕНА CYP1A1 НА ФОРМИРОВАНИЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ
Д. Иргашев, Ш. Гасанова, С. Аляви.....*8*

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ УЧАСТВУЮЩИХ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ
Г.Д. Азизова.....*11*

ОЦЕНКА УРОВНЯ С-КОНЦЕВОГО ТЕЛОПЕПТИДА КОЛЛАГЕНА I ТИПА У ПАЦИЕНТОК С ГЕНИТАЛЬНЫМ ПРОЛАПСОМ ПОСЛЕ ГИСТЕРЭКТОМИИ С УЧЕТОМ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ФИБУЛИНА-5 (FBLN5) RS2018736 A456C
Д. Шамиров, Н.Н. Мавлянова, Н.С. Надирханова.....*17*

К РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА УРОВНЯ С-КОНЦЕВОГО ТЕЛОПЕПТИДА КОЛЛАГЕНА I ТИПА У ПАЦИЕНТОК С ГЕНИТАЛЬНЫЙ ПРОЛАПСОМ ПОСЛЕ ГИСТЕРЭКТОМИИ
Д.А. Шамиров, Н.Н. Мавлянова.....*20*

АНАЛИЗ АУТОАНТИТЕЛ К ДВУХЦЕПОЧЕЧНЫМ ДЕНАТУРИРОВАННЫМ ДНК-DS С УЧЕТОМ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОТИПОВ ГЕНА ADRB3 В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕ ВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
Д.Б. Мирзаходжаева, Н.Н. Мавлянова.....*22*

Обмен опытом

ВОЗМОЖНОСТИ АНАЛИЗА ЧАСТОТЫ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ В РОДОВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ
Ж.Е. Пахомова, С.О. Муминов, З.А. Исламова.....*27*

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПСОРИАЗА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
А.Б. Рахматов, Ж.С. Медетова.....*30*

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И СОВРЕМЕННЫЕ СРЕДСТВА БОРЬБЫ С НИМ
М.Х. Каттаходжаева, М.М. Ризаева, З.Н. Кадырова.....*33*

ОЦЕНКА ЦИТОКИНОГО СТАТУСА В ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОМ КОМПЛЕКСЕ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКЕ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ
М.С. Комилова, Ж.Е. Пахомова.....*37*

ОСОБЕННОСТИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА У ЖЕНЩИН С ЖЕЛЕЗИСТОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ
Ф.А. Абдулатипова, Б.Б. Курбанов.....*39*

БАЛЛЬНАЯ ШКАЛА ЗНАЧИМОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА
М.М. Рахматуллаева.....*41*

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АКУШЕРСКОГО ТРАВМАТИЗМА НОВОРОЖДЕННОГО
Л.Р. Мензатова, Ж.Е. Пахомова, Х.М. Джураева.....*43*

CONTENTS

Orginal articles

FEATURES OF THE CLINIC AND IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF THE COURSE OF SKIN LEISHMANIASIS
F.F. Umurov, A.R. Saliev, G.A. Ismailova, F.F. Khashimov.....*4*

INFLUENCE OF CYP1A1 GENE ILE462VAL POLYMORPHISM ON FORMATION OF MALE INFERTILITY
D. Irgashev, Sh. Gasanova, S. Alyavi.....*8*

THE ROLE OF POLYMORPHISM OF SOME CANDIDATE GENES INVOLVED IN THE PATHOGENESIS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME
G.D. Azizova.....*11*

EVALUATION OF THE LEVEL OF THE C-TERMINAL TELOPEPTIDE OF TYPE I COLLAGEN IN PATIENTS WITH POST HYSTERECTOMY GENITAL PROLAPSE, TAKING INTO ACCOUNT THE ASSOCIATION OF THE FIBULIN-5 GENE POLYMORPHISM (FBLN5) RS2018736 A456C
D. Shamirov, N.N. Mavlyanova, N. S. Nadirkhanova.....*17*

TO THE RESULTS OF DETECTABILITY OF THE LEVEL OF C-TERMINAL TYPE I COLLAGEN TELOPEPTIDE IN PATIENTS WITH POST HYSTERECTOMY GENITAL PROLAPSE
D.A. Shamirov, N.N. Mavlyanova.....*20*

ANALYSIS OF AUTOANTIBODIES TO DOUBLE-STRANDED DENATURED DNA-DS TAKING INTO ACCOUNT THE ASSOCIATION OF ADRB3 GENE GENOTYPE POLYMORPHISMS IN PREDICTING THE RISK OF MISCARRIAGE
D. B. Mirzakhodjayeva, N.N. Mavlyanova.....*22*

Exchange of experience

POSSIBILITIES OF CAESAREAN SECTION FREQUENCY ANALYSIS IN MATERNITY INSTITUTIONS
J.E. Pakhomova, S.O. Muminov, Z.A. Islamova.....*27*

INFLUENCE OF THE METABOLIC SYNDROME IN THE COURSE OF PSORIATIC PROCESS
A.B. Rakhmatov, J.S. Medetova.....*30*

PAIN SYNDROME IN GYNECOLOGICAL PRACTICE AND MODERN MEANS OF DEALING WITH IT
M.X. Kattakhodjaeva, M.M. Rizaeva, Z.N. Qodirova.....*33*

ASSESSMENT OF THE CYTOKINE STATUS IN THE FETOPLACENTAL STATUS WITH PREMATED DEPARTMENT OF NORMALLY LOCATED PLACENTA
M.S. Komilova, J.E. Pakhomova.....*37*

FEATURES OF GYNECOLOGICAL HISTORY IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA
F.A. Abdulatipova, B.B. Kurbanov.....*39*

SCORE SCALE OF SIGNIFICANCE OF RISK FACTORS FOR BACTERIAL VAGINOSIS
M.M. Rakhmatullaeva.....*41*

PERINATAL ASPECTS OF OBSTETRIC TRAUMATISM OF THE NEWBORN
L.R. Menzatova, J.E. Pakhomova, Kh.M. Dzhuraeva.....*43*

ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИКРОБИОМА КОЖИ И «МИКРОФИБРОЗИРОВАНИЯ» В ПАТОГЕНЕЗЕ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ
Ф.В. Азимова, Р.Р. Зокиров, И.Б. Нурматова.....45

СОВРЕМЕННЫЙ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД НА ВНУТРИМАТОЧНУЮ СИНЕХИЮ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
Н.Н. Мавлянова, Ш.Б. Умаров.....50

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМЫ
У.А. Ташкенбаева, У.Р. Музапова.....54

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ
У.А. Ташкенбаева, Ф.Ф. Хашимов, У.Р. Музапова.....56

ПСОРИАЗ И COVID-19 ИНФЕКЦИЯ
У.А. Ташкенбаева, С.А. Усманалиев.....59

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ СООТНОШЕНИЯ ТРОМБОЦИТОВ И ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РОЗАЦЕА
С.С. Агзамходжаева, Б.С. Азизов.....61

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗАХ
А.Ш. Ваисов, Ф.Б. Миродилова, Н.С. Саипова, Ф.Х. Аббасханова.....64

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ЛИНИИ ФАТИДЕРМ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ДЕРМАТОЗОВ У ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ СПОРТСМЕНОВ
О.С. Имамов, Г.Ш. Тохтаев.....67

Обзор

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РОЗАЦЕА
С.С. Агзамходжаева, Б.С. Азизов.....70

GIPERPROLAKTINEMIYANING ORGANIZMGA TA'SIRI VA OQIBATLARI
G.Sh. Baltabayeva, Z.A. Muminova.....73

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА
Н.М. Аюбова, Б.С. Азизов.....78

Случай из практики

К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ ВЕРРУКОЗНОГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО НЕВУСА В ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОЛОГА
А.Б. Рахматов, С.Ш. Бегимкулов, И.А. Самарходжаева.....82

СЛУЧАЙ ИНФИЛЬТРАТИВНО-НАГНОИТЕЛЬНОЙ ТРИХОФИТИИ ПАХОВОЙ ОБЛАСТИ НА ФОНЕ ВИТИЛИГО
Г.А. Исмаилова, Ф.Ф. Хашимов, Г.Б. Койлыбаева, А.Р. Салиев.....85

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19
Д.А. Ашурова, Д.И. Мирзаабдуллаева, З.А. Староверова.....88

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ С ПОМОЩЬЮ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ
Ф.В. Азимова, К.Ш. Курбанова.....91

«MICROINFLAMMATION» AND «MICROFIBROSIS» IN THE PATHOGENESIS OF ANDROGENETIC ALOPECIA
F.V.Azimova, R.R. Zakirov, I.B. Nurmatova.....45

MODERN ETIOPATHOGENETIC VIEW OF INTRAUTERINE SYNECHIA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE
N.N. Mavlyanova, Sh.B. Umarov.....50

CLINICAL MANIFESTATIONS AND IMMUNOLOGY OF NUMMULAR ECZEMA
U.A.Tashkenbaeva, U.R. Muzapova.....54

IMPROVEMENT OF COMPLEX THERAPY OF MICROBIAL ECZEMA
U.A. Tashkenbayeva, F.F. Khashimov, U.R. Muzapova.....56

PSORIASIS AND COVID-19 INFECTION
U.A. Tashkenbaeva, S.A. Usmanaliev.....59

PROGNOSTIC ROLE OF PLATELET/LYMPHOCYTE RATIO IN PATIENTS WITH ROSACEA
S.S. Agzamkhodjaeva, B.S. Azizov.....61

EFFICIENCY OF USE OF HEPATOPROTECTORS IN CHRONIC DERMATOSIS
A.Sh. Vaisov, F.B. Mirodilova, N.S. Saipova, F.Kh. Abbaskhanova.....64

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF MEDICAL AND HYGIENIC PRODUCTS OF THE FATIDERM LINE IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF DERMATOSIS IN PROFESSIONAL ATHLETES
O.S. Imamov, G.Sh. Toxtayev.....67

Review

MODERN ASPECTS OF THE PATHOGENESIS AND CLINICAL COURSE OF ROSACEA
S.S. Agzamkhodjaeva, B.S. Azizov.....70

EFFECTS AND CONSEQUENCES OF HYPERPROLACTINEMIA ON THE BODY
G.Sh. Baltabayeva, Z.A. Muminova.....73

MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF ACTINIC KERATOSIS
N.M. Ayubova, B.S. Azizov.....78

Case report

ON THE ISSUE OF DIAGNOSIS OF VERRUCOUS EPIDERMAL NEVUS IN THE PRACTICE OF A DERMATOLOGIST
A.B. Rakhmatov, S.Sh. Begimkulov, I.A. Samarkhodzhaeva.....82

A CASE OF INFILTRATIVE-SUPUPORATIVE TRICHOPHYTIA OF THE INGUINAL REGION DUE TO VITILIGO
G.A. Ismailova, F.F. Khashimov, G.B. Koilybaeva, A.R. Saliev.....85

PERINATAL ASPECTS IN COVID-19
D.A. Ashurova, D.I. Mirzaabdullaeva, Z.A. Staroverova.....88

NEW POSSIBILITIES OF TREATMENT ANDROGENIC ALOPECIA WITH USING CELL THERAPY
F.V. Azimova, K.Sh. Kurbonova.....91

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ТЕЧЕНИЯ КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА

Ф.Ф. Умуров, А.Р. Салиев, Г.А. Исмаилова, Ф.Ф. Хашимов

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара

Ташкентская медицинская академия, Ташкент

В статье представлены результаты исследований по изучению особенностей клиники и иммунного статуса у 96 пациентов с различными клиническими формами кожного лейшманиоза. По клиническим формам кожного лейшманиоза – бугорковая форма была у 30 (31,2%), изъязвленные лейшманиомы – у 42 (43,8%), изъязвленные лейшманиомы с бугорками обсеменения с лимфангоитами – у 24 (25%) больных. При всех клинических формах кожного лейшманиоза установлена дизрегуляция иммунологической реактивности, выражающаяся дисбалансом как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы организма. Наиболее выраженные нарушения были характерны для пациентов с тяжелыми формами болезни, в частности, в стадии развития осложнений, лимфангоитов, лимфаденитов и прогрессирования воспалительного процесса, отличающиеся затяжным течением патологического процесса. Полученные результаты позволили определить основные критерии прогрессирования иммунодефицитного состояния при различных клинических формах кожного лейшманиоза.

Ключевые слова: кожный лейшманиоз, клиника, иммунный статус.

Teri leyshmaniozining turli klinik shakllariga chalingan bemorlarda klinik koʻrinish va immun tizimining oʻziga xosligi

F.F. Umurov, A.R. Saliyev, G.A. Ismoilova, F.F. Hoshimov

Maqolada teri leyshmaniozining turli klinik shakllariga chalingan 96 nafar bemorda kasallikning klinik kechishi xususiyatlari va immun tizimining faoliyati boʻyicha natijalari keltirilgan. Teri leyshmaniozining klinik koʻrinishlariga koʻra – doʻmboqchali turi – 30 (31,2%), yarali leyshmaniomalar – 42 (43,8%), tarqoq doʻmboqchali hamda limfangoitlar bilan asoratlangan yarali leyshmaniomalar – 24 (25%) nafar bemorda kuzatildi. Teri leyshmaniozining barcha klinik shakllarida immunologik reaktivlikning disregulyatsiyasi aniqlandi, bu immun tizimining ham hujayraviy, ham gumoral qismlarining nomutanosibligi bilan ifodalandi. Eng kuchli buzilishlar kasallikning uzoq davom etgan va ogʻir shakllari bilan ogʻrigan bemorlarga xos boʻlishi, xususan, limfangit, limfadenitlar bilan asoratlangan hamda kasallikning yalligʻlanish jarayonining rivojlanishi bosqichidagi bemorlarda aniqlangan. Olingan natijalar teri leyshmaniozining turli klinik shakllarida immunitet tanqisligi holatini rivojlanishining asosiy mezonlarini aniqlash imkonini beradi.

Tayanch soʻzlar: teri leyshmaniozi, klinikasi, immun tizimi holati.

Features of the clinic and immune status in patients with various forms of the course of skin leishmaniasis

F.F. Umurov, A.R. Saliev, G.A. Ismailova, F.F. Khashimov

The article presents the results of studies on the study of the characteristics of the clinic and immune status in 96 patients with various clinical forms of cutaneous leishmaniasis. According to the clinical forms of cutaneous leishmaniasis – tuberculous form was in 30 (31,2%), ulcerated leishmaniomas – in 42 (43,8%), ulcerated leishmaniomas with tubercles of seeding with lymphangitis – in 24 (25%) patients. In all clinical forms of cutaneous leishmaniasis, dysregulation of immunological reactivity has been established, which is expressed by an imbalance of both cellular and humoral parts of the body's immune system. The most pronounced disorders were typical for patients with severe forms of the disease, in particular, at the stage of development of complications, lymphangitis, lymphadenitis and progression of the inflammatory process. The results obtained made it possible to determine the main criteria for the progression of an immunodeficiency state in various clinical forms of cutaneous leishmaniasis.

Keywords: cutaneous leishmaniasis, clinic, immune status.

Введение. Кожный лейшманиоз (КЛ) (Leishmaniosi cutis), (синонимы: кожный лейшманиоз Старого Света – болезнь Боровского; кожный лейшманиоз Нового Света – американский кожный лейшманиоз; висцеральный лейшманиоз – кала-азар) – трансмиссивное протозойное заболевание, эндемичное для районов жаркого, тропического климата и распространено в странах Южной Америки, Африки, Средиземноморья и Центральной Азии. В Центральной Азии основные эндемичные зоны расположены в Узбекистане и Туркменистане [5,6,7,9,12, 13,15,17].

По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается около 12 млн. больных кожным лейшманиозом. Ежегодно регистрируется 600 000 новых случаев. Заболевание регистрируется в 92 странах мира. В зависимости от географических зон, разные серотипы лейшманий вызывают поражение кожи, слизистых оболочек и внутренних органов. В очагах этой болезни нередко возникают крупные вспышки с поражением 60-90% неиммунизированных людей. При этом значительная часть заболевших (до 30%), теряет трудоспособность, иногда на длительный срок, что приносит государству большой экономический ущерб [2,6,7,16].

Кожный лейшманиоз характеризуется поражением кожи с образованием бугорков с их последующим изъязвлением и рубцеванием. В Узбекистане КЛ является одной из распространенных природно-очаговых болезней, имеющих большой удельный вес в краевой патологии республики. В эндемических зонах Узбекистана отмечается довольно высокое распространение зоонозного кожного лейшманиоза (Бухара, Кашкадарья, Джизак, Сурхандарья, Каракалпакия), где ежегодно отмечается десятки новых случаев данного заболевания [1,3,7,8,13,15,16].

Заболеваемость в эндемических очагах и эпизоды вспышки обусловлены не только климато-географическими особенностями мест проживания населения, но и типом природных очагов, а также состоянием иммунологической реактивности заболевших [4,8,14,18,19,24,26].

В последние годы участились случаи атипичных и осложненных форм кожного лейшманиоза трудно подающиеся существующим методам лечения. Такие методы борьбы с КЛ, как истребление резервуаров возбудителя и переносчиков очень трудоёмки и требуют значительных материальных затрат, при этом не всегда дают желаемый эффект. Рост заболеваемости, частая регистрация осложнений на фоне различных иммунодефицитных состояний, отсутствие эффективных методов терапии придают проблеме КЛ особую актуальность.

Важным звеном в патогенезе КЛ придаётся состоянию иммунной реактивности организма больных, от силы и степени иммунного ответа которой зависит прогноз и исход болезни. В доступной литературе имеются малочисленные данные, раскрывающие активность иммунокомпетентных клеток при кожном лейшманиозе [5,10,14,17,18,19,21,23,24 ,25,27,28].

Целью исследования явилось изучение особенностей клиники и функционирования клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациентов с различными клиническими формами КЛ.

Материалы и методы. В процессе исследования были использованы клинические (клиника и течение КЛ в эндемическом регионе Бухарской области, Республика Узбекистан); микробиологические (выявление возбудителя – тельца Боровского), иммунологические (основные популяции лимфоцитов с фенотипом CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, ЦИК), статистические методы исследования. Объектом исследования явились 96 больных обоего пола с различными клиническими формами КЛ в возрасте от 21 года до 45 лет и 20 практически здоровых лиц.

Результаты и обсуждение. Среди находившихся под наблюдением 96 больных КЛ мужчин было 43 (44,8%), женщин – 53(55,2%). Из них городских жителей было 23 (24%) и сельских – 73 (76%).

По клиническим формам КЛ – бугорковая форма была диагностирована у 30 (31,2%), изъязвленные лейшманиомы – у 42 (43,8%), изъязвленные лейшманиомы с бугорками обсеменения с лимфангоитами – у 24 (25%) больных. Микробиологическое исследование с очагов поражения выявило у всех больных тельца Боровского, в 91 (94,8%) случае был выявлен зоонозный, в 5 (5,2%) случаях – антропонозный кожный лейшманиоз.

Заражение произошло по месту жительства больных, причем в большинстве случаев через кровососущих насекомых – москитов. Наибольшее число заболевших проживали в сельских местностях Ромитанском, Жондорском, Пешкуском и Олотском районах Бухарской области.

Клинические наблюдения показали, что среди заразившихся с антропонозной формой кожного лейшманиоза (5 больных), у 3 – была бугорковая стадия заболевания, у остальных 2 больных – бугорково-язвенная стадия лейшманиоза. Следует отметить, что всего у 4 из 5 больных с антропонозной формой кожного лейшманиоза отмечались специфические лимфангоиты или лимфадениты. Количество очагов варьировала от 1 до максимум 3-х, что характерно для антропонозного лейшманиоза. У всех больных с сельским типом кожного лейшманиоза высыпания были представлены язвенными и осложненными формами заболевания.

Анализ клинического течения показал, что очаги поражения чаще локализовались на открытых участках тела, преимущественно на коже лица, в области носа, щек и были представлены в виде бугорковых элементов с воспалительным инфильтратом вокруг. В области поражения кожа отличалась ярко красной окраской, а в центре бугорков имелась серозно-кровянистая корочка. У пациентов помимо бугорковых элементов имелись и язвенные высыпания, преимущественно расположенные на верхних (плечи, предплечья, локти, кисти) и нижних конечностях (бедра, голени, стопы), а также на туловище.

Зоонозный и антропонозный типы КЛ имели типичную клиническую картину. При антропонозной форме КЛ бугорковая лейшманиома проявлялась мало заметной папулой-бугорком диаметром до 2-3 мм, цвета нормальной кожи, которая слегка возвышалась над уровнем окружающей здоровой кожи. Кожа над ней была напряженной, блестящей и имела красновато-буроватый цвет. В центре некоторых бугорков имелось небольшое кратерообразное углубление с роговыми чешуйками на дне или язва, округлой формы, с гладким или морщинистым дном, покрытое гнойным налетом. При этом края язвы были неровные, обрывистые, дно слегка зернистое со скудным серозно-гнойным отделяемым, а также с участками некротизации. Вокруг язвенных элементов был сформирован валикообразный инфильтрат. Как правило, число язв не превышало 1-3 мм и локализовались они преимущественно на доступных москитам открытых участках кожи.

У пациентов зоонозным КЛ имелся красного цвета островоспалительный, диаметром до 2-4 мм конусовидный бугорок. У части больных бугорки достигали до 15-20 мм в диаметре. Вокруг бугорков имел место воспалительный отек кожи. Язвенные элементы с обрывистыми краями и с некротическим дном достигали от 2-4 мм до 4-5 см в диаметре. По периферии язв виднелся широкий инфильтрат и воспалительный отек с бугорками обсеменения вокруг. Язвы были неровные с подрытыми краями, дно которых было заполнено некротическими массами или обильным серозно-гнойным отделяемым. У части язв края были ровные, подрытые и вокруг нее возвышался в виде валика инфильтрат.

Наряду с бугорковыми и язвенными элементами у части пациентов имелись очаги с разрастающимися грануляциями в виде сосочков, напоминающими «симптом рыбьей икры». У некоторых больных патологический процесс протекал с осложнениями в виде лимфангоитов, лимфаденитов и последовательных лейшманиом. На нижних конечностях при осложнении лимфаденитами наблюдались отеки голеней и стоп за счет лимфостаза.

В части случаев наблюдали абортивное течение КЛ, сопровождающееся длительным сохранением мелких бугорковых элементов без образования открытой язвы.

У больных число имеющихся язв в очагах поражения варьировало от 1 до более 10 штук. Так, у 49 (51%) пациентов было по 1 язве, у 32 (33,3%) – по 2-3, у 7 (7,3%) – по 4-5, у 4 (4,2%) – по 6-7, у 4 (4,2%) – по 8-9 язвенных элементов.

Субъективные ощущения на фоне воспалительных явлений в виде зуда сопровождались у 51 пациентов, болезненностью – у 38, остальные 7 больных не предъявляли особых жалоб. Причем, у 15 пациентов имело место болезненность и зуд.

Результаты изучения иммунного статуса показали (рис.1а), что в периферической крови пациентов с бугорковой формой КЛ относительное число клеток с фенотипом CD3+ достоверно снижалось ($p<0,05$), при этом содержание

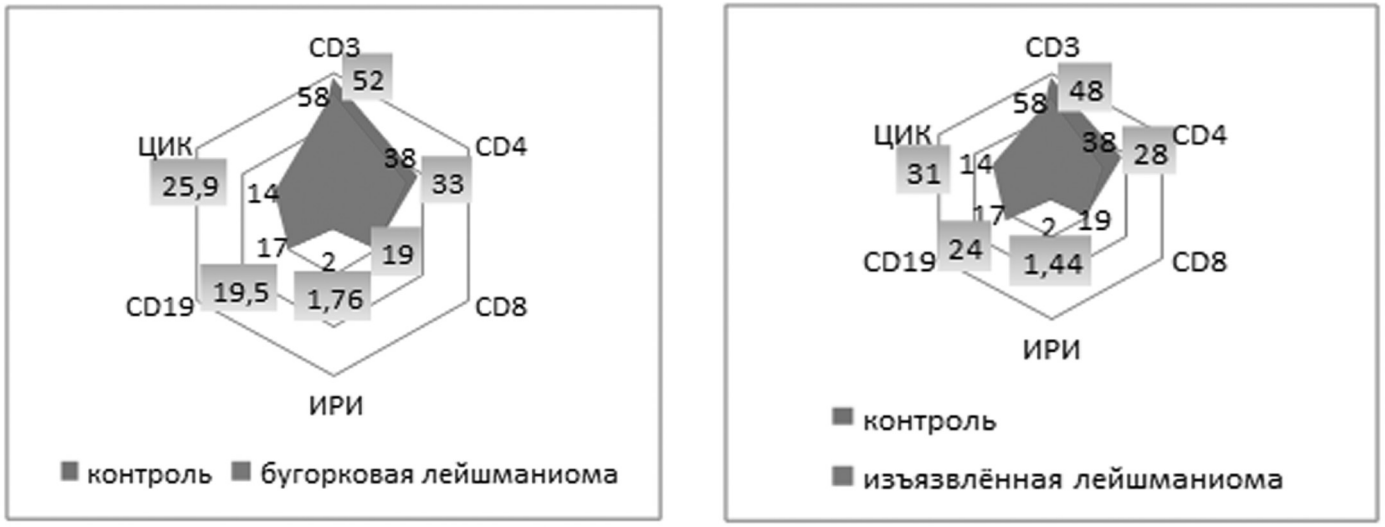


Рис.1. Показатели иммунограммы больных с бугорковой формой КЛ (а) и с изъязвленными лейшманиомами (б)

Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+ также было достоверно снижено ($p<0,05$) и в среднем составляло 33,64±0,48% против 38,30±0,38% в контроле. Однако, абсолютное число CD4+клеток оставалось на уровне данных контрольной группы ($p>0,05$). Параметры Т-лимфоцитов с фенотипом CD8+ как в относительных, так и в абсолютных значениях не претерпевали особых изменений относительно таковых в контрольной группе ($p>0,05$). В этой группе пациентов с бугорковой формой КЛ показатель ИРИ был снижен в 1,14 раз по отношению к контролю.

В данной группе пациентов уровень В-лимфоцитов с фенотипом CD19+ был достоверно повышен как в относительных, так и в абсолютных значениях ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно). Концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в данной группе пациентов возросла в 1,9 раза по отношению к контролю ($p<0,001$).

Изучаемые параметры иммунограммы в следующей группе пациентов КЛ с изъязвленными лейшманиомами показали (рис.1б), что исходные значения CD3+ лимфоцитов достоверно снизились ($p<0,01$) и среднем она составляли 48,29±0,38% против 58,15±0,74% в контроле, а их абсолютное содержание имело лишь тенденцию к снижению ($p>0,05$).

Что касается субпопуляционного состава лимфоцитов с фенотипом CD4+, то их относительные ($p<0,001$) и абсолютные ($p<0,05$) значения были достоверно снижены, в то время, как CD8+лимфоциты во всех значениях не претерпевали значимых изменений по сравнению с данными контрольной группы ($p>0,05$). У больных данной группы выявлено снижение показателя ИРИ в 1,38 раза по сравнению с таковым показателем группы контроля.

У больных изъязвленными лейшманиомами в крови выявлялось достоверное повышение как относительного, так и абсолютного количества CD19-клеток ($p<0,001$ и $p<0,01$ соответственно). У больных данной группы в сыворотке крови наблюдалось повышение концентрации ЦИК в 2,26 раза.

В следующей клинической группе пациентов КЛ с изъязвленными лейшманиомами с бугорками обсеменения и с лимфангоитами было выявлено (рис.2) достоверное снижение как относительного ($p<0,001$), так и абсолютного количества CD3+клеток ($p<0,05$), которые в среднем значении составляли 44,45±0,76% и 788±32 кл/мкл соответственно против 58,15±0,74% и 1013±31 кл/мкл соответственно в контроле. Субпопуляции Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+ также были снижены в достоверных пределах как их относительных ($p<0,001$), так и абсолютных ($p<0,01$) значениях.

Однако, уровень субпопуляций Т-лимфоцитов с фенотипом CD8+ в относительных значениях имел тенденцию к повышению относительно контроля, составляя при этом 21,42±0,39 против 18,85±0,43 ($p>0,05$), а их абсолютное число оставалось на уровне контроля. При этом показатель ИРИ в 1,7 раза был снижен по отношению с таковым показателем контрольной группы. Уровень В-лимфоцитов с фенотипом CD19+ в этой группе пациентов с изъязвленными лейшманиомами с бугорками обсеменения и лимфангоитами также достоверно значимо возрос как относительных (28,64±1,22% против 16,80±0,39% в контроле, ($p<0,001$), так и абсолютных (516±34кл/мкл против 288±11 кл/ мкл в контроле, $p<0,01$) пределах.

Наиболее выраженные изменения были обнаружены при определении в сыворотке крови концентрации ЦИК. В обследованной группе больных наблюдалось более, чем 2,6 кратное увеличение уровня ЦИК по сравнению с группой контроля и в среднем он составил 36,44±1,28 у.е против 13,95±0,48 у.е в контроле.

Следует отметить, что выявленные изменения в иммунной системе у больных с изъязвленными лейшманиомами и бугорками обсеменения с лимфангоитами были более

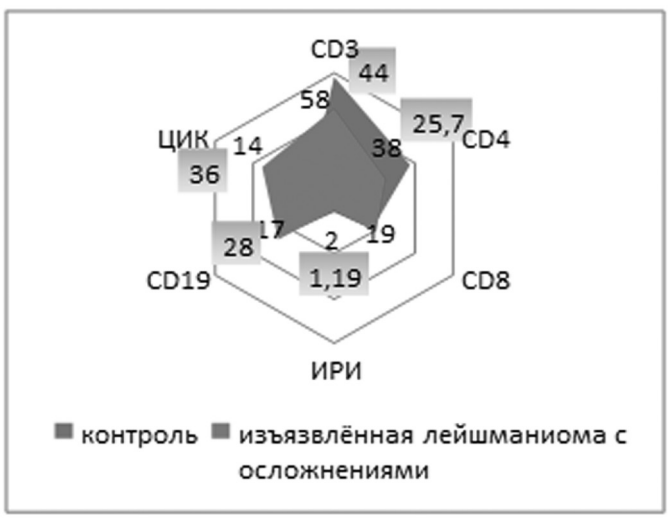


Рис.2. Показатели иммунограммы больных с изъязвленными лейшманиомами с бугорками обсеменения и с лимфангоитами.

выражены, чем у пациентов КЛ с другими клиническими формами, в частности, снижение показателя ИРИ в 1,7 раза, высокий уровень CD19+ клеток, более 2,6 кратное увеличение уровня ЦИК по сравнению с таковыми параметрами контрольной группы. При этом на фоне недостаточной хелперной активности лимфоцитов наблюдалась выраженная активация В-лимфоцитов, которая была присуща всем больным с различными формами течения КЛ.

Вышеизложенное свидетельствует, что для пациентов при всех клинических формах КЛ характерна дизрегуляция иммунологической реактивности, выражающая дисбалансом как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы организма. Наиболее выраженные нарушения были характерны для пациентов с тяжелыми формами КЛ, в частности, в стадии развития осложнений, лимфангоитов, лимфаденитов и прогрессирования воспалительного процесса, а также изъязвленными лейшманиомами с бугорками обсеменения и лимфангоитами, отличающиеся затяжным течением патологического процесса.

Таким образом, полученные результаты свидетельствует, что для пациентов КЛ характерны нарушения в работе иммунной системы, выражающиеся иммунной недостаточностью клеточного, и активацией гуморального звеньев, которые находятся в прямой зависимости от клинической формы КЛ. Проведенные исследования позволили определить основные критерии прогрессирования иммунодефицитного состояния при различных клинических формах КЛ, и, на этом основании разработать подходы к терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аляви С.Ф. Клинико-экспериментальное обоснование применения мази «Лешмицин» при зоонозном кожном лейшманиозе: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ташкент, 2000. 24 с.

2. Борьба с лейшманиозом //Доклад на заседании Комитета экспертов ВОЗ по борьбе с лейшманиозом, Женева, 22-26 марта 2010, Серия технических докладов ВОЗ, №949. ВОЗ.2011:243 с.

3. Ваисов А.Ш. Применение коллаген-мономицинового комплекса в терапии остронекротизирующего кожного лейшманиоза: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ташкент, 1977. 6 с.

4. Ваисов А.Ш. Применение лазеротерапии в комплексной терапии зоонозного кожного лейшманиза // Новости дерматологии и венерологии. 2009. №2. С. 13-14.

5. Гостроверхова И.П. Лейшманиоз кожи //Российский журнал кожных и венерических болезней. Москва, 2010. №3. С.45-47.

6. Данилов С.И., Нечаев В.В. Актуальные кожные инфекционные болезни тропиков. СПб: ГМА им. Мечникова, 2001. С. 34-53.

7. Джалалова Н.А., Касымов И.А., Рахматов А.Б. Эпидемиологическая оценка заболеваемости лейшманиозом в Узбекистане// Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2014. Т.2. №3. С.32.

8. Би-региональное совещание по борьбе с лейшманиозом для укрепления транс-граничного сотрудничества стран Азии. АВА-ЗА. Туркменистан.2014.

9. Картографирование очаговых территорий как основа профилактики зоонозного кожного лейшманиоза //Понировский Е.Н., Стрелкова М.В., Сергиев В.П., Баранец М.С. //Медицинская паразитология и паразитарные болезни. М., 2016. №1. С.57-59.

10. Клинические аспекты и иммуно-цитокиновый профиль кожного лейшманиоза /Икрамова Н.Д. и др. //Дерматовенерология и эстетическая медицина. Ташкент, 2015. Т.25. №1. С.45-50.

11. Плескановская С.Н. Клеточный и гуморальный иммунный ответ при кожном лейшманиозе: автореф. дис. канд. мед. наук // М. 1982. 11 с.

12. Понировский Е.Н. Основные этапы и итоги изучения лейшманиозов и москитных лихорадок в Туркменистане // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2010. №4. С.29-33.

13. Рахматов А.Б. Актуальные проблемы кожного лейшманиоза / А.Б.Рахматов [и др.] // Укр. журн. дермат. венер. космет. 2014. № 3(54). С.63-69.

14. Случай атипичного течения кожного лейшманиоза в ВИЧ-ассоциированном комплексе / Г.А. Исмаилова, Б.С. Азизов, Н.С. Артыкова, Ф.Х. Набиев /Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2009.

15. Состояние регистрации и частота встречаемости кожного лейшманиоза в Узбекистане /Абидова З.М., Извекова О.В., и др. Дерматовенерология и эстетическая медицина. Ташкент, 2014. Том 21. №1. С. 177.

16. Ташбаев Н.С., Мустафаев Х.М. Современная эпидемиология зоонозного кожного лейшманиоза в Республике Узбекистан //Медицинская паразитология и паразитарные болезни. Москва,. 2010. №4. С.34-36.

17. Association between HLA-C04 and American cutaneous leishmaniasis in endemic region of southern Brazil /Ribas-Silva R.C., Ribas A.D., Ferreira E.C. et al. //Genet. Mol. Res. 2015. V.23. №14. P.4-9.

18. Convit Y. Leishmaniosis: immunological and clinical aspects and vaccines in Venezuela // Clin. dermatol. 1996. Vol.14, №5. P. 479-487.

19. Convit Y. Immunoterahy in localized cutaneous leishmaniosis // Lancet. 1987. Vol.21. №7. P.401-404.

20. Effects of intradermal gamma-interferon in cutaneous leishmaniasis / Harms G., Chehade A. K., Racz P et al. // Lancet. 1989. Vol. 10. P. 1287-1292.

21. Gollob K.J. Immunoregulatory mechanism and CD4-CD8 T-cell subpopulations in lurumen cutaneous leishmaniosis: a balancing act between protection and pathology // Int.Immunopharmacol. 2008. Vol.8. №10. P. 1338-1343.

22. Koff A. B., Rosen T. Treatment of cutaqneous Leishmaniasis // J. Amer. Acad. Dermatol. 1994. Vol. 31. P. 693-708.

23. Megnandi S. Immunopathology of autoleukocyte therapy of cutaneous leishmaniosis // Arch. Iranian. Med. 2005. Vol.8. №3. P.229-233.

24. Poulter L.W. Mechanisms of immunity to Leishmaniasis // Clinical Exp. Immunology. 1980. Vol. 40. P. 25-32.

25. Ota H., Takashima Y., Matsumoto Y. Pretreatment of macrophages with the combination of IFN-gamma and IL-12 induces resistance to Leishmania major at the early phase of infection // J. Vet. Med. Sci. 2008. Vol. 70. P. 589-593.

26. Reiner S.Z. The regulation of immunity to Leishmania mayor // Ann. Rev. Immunol. 1995. Vol.13, №5. P.151-177).

27. Shahbasi F., Shababi S., Kasemi B. Evalution of PCR assay in diagnosis and identification of cutaneous leishmaniasis: a comparison with the parasitological methods // Parasitol. Res. 2008. Vol. 103. P. 1159-1162.

28. Van der Snoek E., Robinson D., van Hellemond J. A review of photodynamic therapy in cutaneous leishmaniasis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2008. Vol. 14. P. 87-89.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА Ile462Val ГЕНА CYP1A1 НА ФОРМИРОВАНИЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Дильмурад ИРГАШЕВ[1], Шахина ГАСАНОВА[2], Саиднаирхон АЛЯВИ[3]

1 - PhD, СП ООО «Doctor-D-IVF»

2 - Свободный соискатель, СП ООО «Doctor-D-IVF»

3 - к.м.н., доцент, Ташкентский государственный стоматологический институт

Ташкент, Узбекистан

Мужское бесплодие представляет собой актуальную проблему современной андрологии и вносит существенный вклад (около 50%) в той или иной форме бесплодных браков и примерно 8-12% пар детородного возраста во всем мире страдают данной патологией. Самыми частыми геномными изменениями, обусловливающими нарушения репродуктивной функции у мужчин, являются количественные нарушении половых хромосом. Существенным фактором, формирования мужского бесплодия с позиций доказательной медицины, являются нарушения в системе генов детоксикации ксенобиотиков. Проведен анализ роли полиморфизма Ile462Val гена CYP1A1 в формировании мужского бесплодия. Исследование проведено на выборках из 140 пациентов с различными клиническими формами мужского бесплодия и 155 условно-здоровых фертильных мужчин. Полученные результаты исследования косвенно указывают на дисрегуляторное влияние неблагоприятного аллельного варианта данного полиморфизма на экспрессию цитохрома CYP1A1.

Ключевые слова: мужское бесплодие, гены биотрасформации ксенобиотиков, хромосомные мутации, необструктивная азооспермия, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), цитохром Р450.

CYP1A1 Geni Ile462Val polimorfizmining erkaklar bepushtligi shakllanishiga ta'siri

Dilmurad IRGASHEV, Shahina GASANOVA, Saidnairhon ALYAVI

Erkaklar bepushtligi zamonaviy andrologiyaning dolzarb muammosi bo'lib, bepush nikohlar soniga katta hissa qo'shadi (taxminan 50 foiz) va butun dunyo bo'ylab er-xotinlarning taxminan 8-12 foizi ushbu patologiyadan aziyat chekmoqda. Erkaklarda reproduktiv kasalliklarga olib keladigan eng keng tarqalgan genomik o'zgarishlar jinsiy xromosomalarning miqdoriy buzilishlaridir. Dalillarga asoslangan tibbiyot nuqtai nazaridan erkaklar bepushtligi shakllantirishning muhim omili ksenobiotiklarni zararsizlantirish genlari tizimidagi buzilishlardir. CYP1A1 genining Ile462Val polimorfizmining erkaklar bepushtligining shakllanishidagi roli tahlil qilindi. Tadqiqot erkaklar bepushtligining turli klinik shakllariga ega bo'lgan 140 nafar bemor va 155 shartli sog'lom fertil erkaklar namunasi bo'yicha o'tkazildi. Olingan natijalar bilvosita ushbu polimorfizmning noqulay allel variantining CYP1A1 sitoxromini ifodalashda tartibga soluvchi ta'sirini ko'rsatadi.

Tayanch so'zlar: erkaklar bepushtligi, ksenobiotik biotransformatsiya genlari, xromosoma mutatsiyalari, obstruktiv bo'lmagan azospermiya, polisiklik aromatik uglevodorodlar (PAU), sitoxrom P450.

Influence of CYP1A1 gene Ile462Val polymorphism on formation of male infertility

Dilmurad IRGASHEV, Shahina GASANOVA, Saidnairkhon ALYAVI

Male infertility is an actual problem of modern andrology and makes a significant contribution (about 50%) to infertile marriages and approximately 8-12% of couples worldwide suffer from this pathology. The most common genomic changes that cause reproductive disorders in men are quantitative disorders of sex chromosomes. An essential factor in the formation of male infertility from the standpoint of evidence-based medicine are disorders in the system of xenobiotic detoxification genes. The role of the Ile462Val polymorphism of the CYP1A1 gene in the formation of male infertility was analyzed. The study was conducted on a sample of 140 patients with various clinical forms of male infertility and 155 conditionally healthy fertile men. The obtained results of the study indirectly indicate the dysregulatory effect of the unfavorable allelic variant of this polymorphism on the expression of cytochrome CYP1A1.

Key words: male infertility, xenobiotic biotransformation genes, chromosomal mutations, non-obstructive azoospermia, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH), cytochrome P450.

Бесплодие – это распространенное, многофакторное патологическое состояние, которое встречается у 8-12% пар во всем мире [1]. По данным различных авторов, мужской фактор встречается почти у 50% [2] пар в качестве основной или вспомогательной причины.

В настоящее время проблемы здоровья населения страны, рождаемости и перспективы демографии – ключевые не только в Узбекистане, но и за рубежом. Неблагоприятные демографические показатели с устойчивым отрицательным коэффициентом естественного прироста населения в последние десятилетия заставляют специалистов различного профиля (генетиков, морфологов, иммунологов, эндокринологов, гинекологов, урологов) обратиться к анализу факторов, влияющих на рождаемость, среди которых важное место занимает бесплодие. Согласно статистическим данным, частота бесплодных браков во многих странах мира колеблется от 8 до 29%. В Европе бесплодием страдает около 10% супружеских пар, в США – 15%, в Канаде – 17% [3,4], доля бесплодных браков в России варьирует от 8,2 до 19,6% [5].

В ряде исследований сообщается об ухудшении качества спермы за последние 50 лет [6,7], и в этом снижении участвуют различные факторы, в том числе факторы окружающей среды и образа жизни [8]. Возросло число андрологических расстройств, а также морфологических нарушений мужской репродуктивной системы, практически в 2 раза снизились количественные и качественные показатели сперматогенеза у мужчин репродуктивного возраста. Фрагментация ДНК в сперматозоидах человека коррелирует с плохим качеством спермы, низкой частотой оплодотворения, нарушением преимплантационного развития, увеличением частоты выкидышей и повышенной частотой заболеваний у потомства [9].

Зародышевые клетки во время сперматогенеза постоянно подвергаются воздействию эндогенных и экзогенных агентов, которые вызывают различные повреждения ДНК. Было идентифицировано много экологических химических веществ с потенциалом генотоксичности сперматозоидов, среди которых полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) привлекают все больше и больше внимания, поскольку они широко распространены и вызывают повреждение ДНК посредством образования аддуктов ПАУ-ДНК.

Сообщается, что ПАУ вызывают окислительный стресс и аддукты ДНК, которые являются ранними маркерами генотоксичности сперматозоидов и мужского фактора бесплодия [10,11].

Полициклические ароматические углеводороды представляют собой группу токсичных, липофильных и разрушающих эндокринную систему химических веществ, которые широко распространены в окружающей среде [12]. Репродуктивные эндокринные разрушители могут изменять гормоны гипоталамуса/гипофиза и яичек, которые регулируют сперматогенез. Воздействие соединений, разрушающих эндокринную систему, может привести к недостаточности половых желез и/или бесплодию.

Пирен является одним из наиболее широко образующихся ПАУ в выбросах при сжигании бензина и дизельного топлива и основным источником ПАУ в городской среде.

Бензо-α-пирен (BaP) представляет собой полициклический ароматический углеводород (ПАУ), образующийся в результате неполного сгорания ископаемого топлива, табачного дыма, выхлопных газов дизельных двигателей и жареных пищевых продуктов [13]. Он увеличивает фрагментацию ДНК, способствуя генотоксичному повреждению. Кроме того, BaP изменяет гомеостаз внутриклеточного кальция, что приводит к преждевременной капацитации и ложной акросомной реакции. Наконец, он негативно влияет на подвижность сперматозоидов, изменяя функцию митохондрий и активируя проапоптотические гены на митохондриальном уровне [13,14].

Цитохром P450 1A1 (CYP1A1) играет жизненно важную роль в фазе I метаболизма полициклических ароматических углеводородов до их биологически активных промежуточных соединений, обладающих потенциальной репродуктивной токсичностью у мужчин [15]. Этот фермент активно экспрессируется в мужских репродуктивных органах, и его полиморфизмы могут быть определяющими факторами индивидуальной предрасположенности к мужскому бесплодию.

Цель работы. Оценка роли полиморфизма гена первой фазы детоксикации Ile462Val CYP1A1 в формировании мужского бесплодия.

Материалы и методы. В исследование включены 140 мужчин с бесплодием. Из них: 35 (25.0%) составили пациенты с азооспермией, 105 (75.5%) – пациенты без азооспермии. В контрольную группу включили 155 фертильных мужчин.

Генотипирование полиморфного локуса Ile462Val гена CYP1A1 осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RotorGene Q, Quagen, Германия), предварительно выделив геномной ДНК из образцов крови с помощью набора реагентов «Рибо-преп» («ИнтерЛабСервис», Россия). Анализ ассоциаций данного локуса был проведен при помощи сравнения двух выборок по типу «случай-контроль».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакет программы OpenEpi V.9.2. Оценка отклонения распределений генотипов локуса Ile462Val гена CYP1A1 от распределения Харди-Вайнберга проводилась с использованием модифицированного критерия хи-квадрат Пирсона. Расчет данных производились с использованием онлайн-программы «Hardy-Weinberg equilibrium calculator».

Результаты и обсуждение. В группе сравниваемого здорового контроля (n=155) носительство частот аллелей A и G составило 86,8% и 13,2% соответственно. В то же время, доля частоты дикого генотипа A/A обнаруживалась в 74,8% (116/155) случаях, при этом гетерозиготный A/G и мутантный гомозиготный G/G генотипы данного локуса выявлялись в 23,9% (37/155) и 1,3% (2/155) случаях соответственно (таблица 1).

Изучая частоты аллелей и генотипов в исследованной основной группе пациентов (n=140) нами выявлены несколько иное их распределение. Так, в этой группе аллели A и G определялись в 77,9% и 22,1% случаях, а генотипы A/A, A/G и G/G у 60,0% (84/140), 35,7% (50/140) и 4,3% (6/140) обследованных (рисунок1 и 2).

Далее нам представилось интересным изучить доли встречаемости аллелей и генотипов по полиморфизму Ile462Val гена CYP1A1 среди подгрупп мужчин с азооспермией (n=35) и без нее (n=105). Среди подгруппы мужчин с азооспермией распределение частот аллелей мало отличалось от таковых в контроле: для аллеля A это значение соответствовало 82,9%, а для G – 17,1%. Аналогичная динамика регистрировалась и в отношении генотипов: генотип A/A встречался у 68,6% (24/35), A/G у 28,6% (10/35) и G/G у 2,9% (1/35) обследованных мужчин в этой подгруппе. Однако, среди подгруппы мужчин без азооспермии наблюдалось некоторые отличия в распределении частот аллельных и генотипических вариантов изученного локуса. В частности, если аллели A и G выявлялись в 76,2% и 23,8% случаях, то генотипы A/A, A/G и G/G у 57,1% (60/105), 38,1% (40/105) и 4,76% (5/105) мужчин данной группы.

Следовательно, из приведенных результатов нам очевид-

Таблица 1

Частота распределения генотипов полиморфизма Ile462Val гена CYP1A1 в группах пациентов и контроля

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		A		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа, (n=140)	218	77,9	62	22,1	84	60,0	50	35,7	6	4,3
а	с азооспермией, (n=35)	58	82,9	12	17,1	24	68,6	10	28,6	1	2,9
б	без азооспермии, (n=105)	160	76,2	50	23,8	60	57,1	40	38,1	5	4,8
2	Контрольная группа, (n=155)	269	86,8	41	13,2	116	74,8	37	23,9	2	1,3

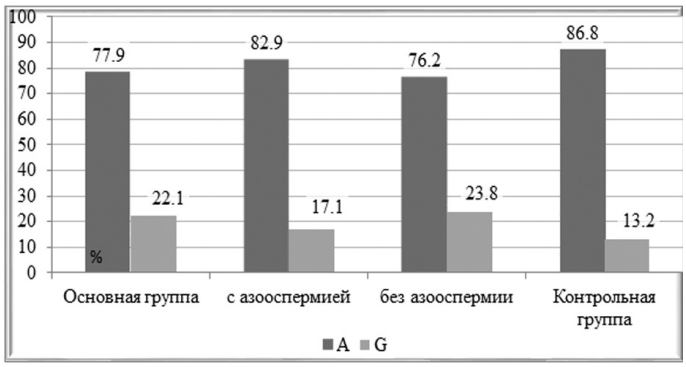


Рис.1. Распределение аллелей полиморфного локуса Ile462Val гена CYP1A1 в группе пациентов мужчин с бесплодием и в группе контроля

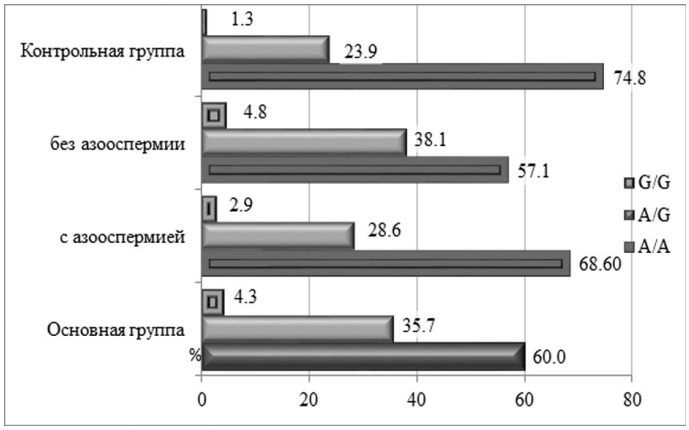


Рис. 2. Распределение генотипических вариантов полиморфизма Ile462Val гена CYP1A1 среди пациентов мужчин с бесплодием и в группе контроля

ны наличия различий в долях распределения аллелей (A и G) и генотипов (A/A, A/G и G/G) по полиморфизму Ile462Val гена CYP1A1 между выборками контроля и мужчин с бесплодием. Вместе с тем, для уточнения степени вклада данного полиморфизма в механизмы формирования мужского бесплодии нами проведен сравнительный статистический анализ различий в частотах аллелей и генотипов по полиморфизму Ile462Val гена CYP1A1 между изученными группами и подгруппамии пациентов. Так, в сравнительном аспекте с контролем, в основной группе мужчин с бесплодием аллель G статистически достоверно чаще регистрировалась в 1,9 раз (22,1% против 13,2%; $\chi 2=8,1$; $p<0,05$). Рассчитанный относительный шанс обнаружения данного аллеля среди пациентов мужским бесплодием по сравнению контроля был высоким и составил: OR=1,9 при 95%CI:1.22-2,96.

Выводы. Таким образом, оценка вклада полиморфизма Ile462Val гена CYP1A1 с этиопатогенезом мужского бесплодии в Узбекистане проводилась впервые. Полученные нами результаты исследования косвенно указывают на дисрегуляторное влияние неблагоприятного аллельного варианта данного полиморфизма на экспрессию цитохрома CYP1A1 и работы биотрансформации ксенобиотиков, что является важным подтверждением о значимости нарушении первой фазы детоксикации в подверженности организма к формированию и развитию мужского бесплодия. При этом, важно отметить, что нарастание количества неблагоприятных аллельных вариантов данного полиморфного локуса связано исключительно с увеличением риска развития мужского бесплодии без азоспермии. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что полиморфизм Ile462Val гена CYP1A1 вносит определенный вклад в формирование генетической структуры предрасположенности к развитию мужского бесплодия.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Sudhakar DVS, Shah R, Gajbhiye RK. Genetics of Male Infertility - Present and Future: A Narrative Review. J Hum Reprod Sci. 2021 Jul-Sep;14(3):217-227. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_115_21. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34759610; PMCID: PMC8527069.

2. Fainberg J, Kashanian JA. Recent advances in understanding and managing male infertility. F1000Res. 2019 May 16;8:F1000 Faculty Rev-670. doi: 10.12688/f1000research.17076.1. PMID: 31143441; PMCID: PMC6524745.

3. Ghieh F, Mitchell V, Mandon-Pepin B, Vialard F. Genetic defects in human azoospermia. Basic Clin Androl. 2019 Apr 23; 29:4. doi: 10.1186/s12610-019-0086-6. PMID: 31024732; PMCID: PMC6477738

4. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. Hum Reprod Update. 2015 Jul-Aug;21(4):411-26. doi: 10.1093/humupd/dmv016. Epub 2015 Mar 22. PMID: 25801630.

5. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И., Кастрикин Ю.В. Факторы образа жизни при подготовке мужчины к зачатию. Проблемы репродукции. 2018;24(6):149-159.

6. Merzenich H, Zeeb H, Blettner M. Decreasing sperm quality: a global problem? BMC Public Health. 2010 Jan 19;10:24. doi: 10.1186/1471-2458-10-24. PMID: 20085639; PMCID: PMC2818620.

7. Yavetz H. Progressively deteriorating semen quality: the role of ART //INTERNATIONAL JOURNAL OF ANDROLOGY. – COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148, MA USA : WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC, 2010. Т. 33. С. 34-34.

8. Sharma A, Mollier J, Brocklesby RWK, Caves C, Jayasena CN, Minhas S. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. Reprod Med Biol. 2020 Apr 14;19(3):243-253. doi: 10.1002/rmb2.12326. PMID: 32684823; PMCID: PMC7360961.

9. Simon L, Emery B, Carrell DT. Sperm DNA Fragmentation: Consequences for Reproduction. Adv Exp Med Biol. 2019;1166:87-105. doi: 10.1007/978-3-030-21664-1_6. PMID: 31301048.

10. Bozhedomov VA, Gromenko DS, Ushakova IV, Toroptseva MV, Galimov ShN, Alekcandrova LA, Teodorovich OV, Sukhikh TG. [Oxidative stress of spermatozoa in pathogenesis of male infertility]. Urologiia. 2009 Mar-Apr;(2):51-6. Russian. PMID: 19526875.

11. Liu KS, Mao XD, Pan F, An RF. Effect and mechanisms of reproductive tract infection on oxidative stress parameters, sperm DNA fragmentation, and semen quality in infertile males. Reprod Biol Endocrinol. 2021 Jun 28;19(1):97. doi: 10.1186/s12958-021-00781-6. PMID: 34183027; PMCID: PMC8237428

12. Saad AA, Hussein T, El-Sikaily A, Abdel-Mohsen MA, Mokhamer EH, Youssef AI, Mohammed J. Effect of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Exposure on Sperm DNA in Idiopathic Male Infertility. J Health Pollut. 2019 Mar 14;9(21):190309. doi: 10.5696/2156-9614-9.21.190309. PMID: 30931169; PMCID: PMC6421954.

13. Dai JB, Wang ZX, Qiao ZD. The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility. Asian J Androl. 2015 Nov-Dec;17(6):954-60. doi: 10.4103/1008-682X.150847. PMID: 25851659; PMCID: PMC4814952.

14. Alamo A., Condorelli R.A., Mongio L.M., Cannarella R., Giacone F., Calabrese V., La Vignera S., Calogero A.E. Environment and male fertility: effects of benzo-α-pyrene and resveratrol on human sperm function in vitro. J. Clean Med. 2019 April 25; 8 (4): 561. doi: 10.3390/jcm8040561. PMID: 31027257; PMCID: PMC6518055

15. Fang J, Wang S, Wang H, Zhang S, Su S, Song Z, Deng Y, Qian J, Gu J, Liu B, Cao J, Wang Z. The Cytochrome P4501A1 gene polymorphisms and idiopathic male infertility risk: a meta-analysis. Gene. 2014 Feb 10;535(2):93-6. doi: 10.1016/j.gene.2013.11.011. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24316127.

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ УЧАСТВУЮЩИХ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Г.Д. Азизова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии

В данной обзорной статье обобщено влияние полиморфизма генов, участвующих в стероидогенезе, регуляции инсулина и гонадотропинов при развитии СПКЯ. Было доказано, что не все гены влияют на стероидогенез у женщин с СПКЯ: CYP11A, CYP17, CYP19, 17-HSD, SHBG, AR, RXR, KISS1, VDR. Кроме того, было продемонстрировано, что гены LHCGR, INSR, FSHR и GnRHR влияют на активность и контроль гонадотропинов у женщин с СПКЯ. Ожирение и метаболические последствия связаны с генами FTO, VEGF, ACE и PPARG показывает, что у пациенток с СПКЯ и ожирением были более высокие уровни интерлейкина-1, PPARG, FTO и VEGF по сравнению со здоровыми женщинами. Однако исследования показали, что СПКЯ имеет генетическую основу и что ни один отдельный ген не может полностью объяснить заболевание. В результате генетические маркеры, изученные до настоящего времени, могут помочь в диагностике синдрома и его фенотипов, что позволит более раннее вовлечение в сопутствующие заболевания и более персонализированный уход.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, стероидогенез яичников, гонадотропины, гены-кандидаты, полиморфизм.

Tuxumdon polikistoz sindromi patogenezida ishtirok etadigan ba'zi nomzod genlarning polimorfizmining roli

G.D. Azizova

Ushbu sharh maqolasida TPS rivojlanishida steroidogenezda ishtirok etuvchi genlar polimorfizmi, insulin va gonadotropinlarni tartibga solish ta'siri umumlashtiriladi. TPS bilan kasallangan ayollarda steroidogenezga barcha genlar ta'sir ko'rsatmagan: CYP11A, CYP17, CYP19, 17-HSD, SHBG, AR, RXR, KISS1, VDR. Bundan tashqari, LHCGR, INSR, FSHR va GnRHR genlari TPS-li ayollarda gonadotropin faolligi va nazoratiga ta'sir ko'rsatishi ko'rsatilgan. Semirib ketish va metabolik oqibatlar FTO, VEGF, ACE va PPARG genlari bilan bog'liq TPS va semirib ketgan bemorlarda sog'lom ayollarga nisbatan interleykin-1, PPARG, FTO va VEGF darajasi yuqori ekanligini ko'rsatadi. Biroq tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, TPS genetik asosga ega va hech bir gen kasallikni to'liq tushuntira olmaydi. Natijada, hozirgi kunga qadar o'rganilgan genetik belgilar sindrom va uning fenotiplarini tashxislashda yordam berishi mumkin, bu esa birgalikda kasalliklarga erta jalb qilish va ko'proq shaxsiylashtirilgan parvarish qilish imkonini beradi.

Tayanch so'zlar: polikistik tuxumdon sindromi, giperandrogenizm, tuxumdonlar steroidogenezi, gonadotropinlar, nomzod genlar, polimorfizm.

The role of polymorphism of some candidate genes involved in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome

G.D. Azizova

This review article summarizes the impact of polymorphism of genes involved in steroidogenesis, regulation of insulin and gonadotropins in the development of PCOS. Not all genes have been shown to influence steroidogenesis in women with PCOS: CYP11A, CYP17, CYP19, 17-HSD, SHBG, AR, RXR, KISS1, VDR. In addition, the LHCGR, INSR, FSHR, and GnRHR genes have been shown to influence gonadotropin activity and control in women with PCOS. Obesity and metabolic consequences are associated with the FTO, VEGF, ACE and PPARG genes show that patients with PCOS and obesity had higher levels of interleukin-1, PPARG, FTO and VEGF compared to healthy women. However, studies have shown that PCOS has a genetic basis and that no single gene can fully explain the disease. As a result, the genetic markers studied to date may aid in the diagnosis of the syndrome and its phenotypes, allowing earlier involvement in comorbidities and more personalized care.

Key words: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, ovarian steroidogenesis, gonadotropins, candidate genes, polymorphism.

Введение. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенной эндокринопатией, о которой впервые сообщили в 1935 году Stein I. F. и Leventhal M. L. [1]. По оценкам ВОЗ, доля СПКЯ, поражающих женщин репродуктивного возраста во всем мире, составляет 116 миллионов (3,6%) [2]. Во всем мире распространенность СПКЯ варьируется от 2,2% до 26%. Основываясь на диагностических критериях Национального института здравоохранения США (NIH) 1990 года, уровень распространенности в Соединенных Штатах, Европе, Азии и Австралии составляет от 5 до 9% и примерно от 4 до 21%, при применении критерии Роттердама от 2003 года у женщин репродуктивного возраста с клинически выраженным СПКЯ [3].

СПКЯ характеризуется клинической или биохимической гиперандрогенией, овуляторной дисфункцией, поликистозной морфологией яичников, которое определяют при помощи УЗИ [2]. Клиническими проявлениями СПКЯ является нарушение менструального цикла, гирсутизм, алопеция, гиперинсулинемия, нарушения углеводного и липидного обменов, ожирение, инсулинорезистентность, которая в свою очередь может привести к сахарнрму диабету II типа, гипертонии, дислипидемии и сердечно-сосудистым расстройствам [3].

Изменение, наблюдаемое в пути биосинтеза стероидов, повышает уровень андрогенов у женщин с СПКЯ [4]. Большинство ферментов, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов надпочечников и стероидных гор-

монов, подразделяются на два основных класса белков: гемосодержащие белки цитохрома P450 и гидроксистероиддегидрогеназы. Ферменты P450, участвующие в биосинтезе стероидных гормонов, представляют собой мембраносвязанные белки, связанные с мембранами митохондрий CYP11A, CYP11B1 и CYP11B2, или эндоплазматический ретикулум (микросомальный) CYP17, CYP19 и CYP21. Исследования показали, что гиперандрогения, гиперсекреция лютеинизирующего гормона (ЛГ), гиперинсулинемия в основном связаны с патофизиологией СПКЯ [5]. В этой обзорной статье объясняются основные гены, участвующие в стероидогенезе и регуляции гонадотропинов при развитии СПКЯ.

Исследователи изучают СПКЯ на протяжении многих лет и выдвинули множество гипотез о развитии и его характерных особенностях, но этиология синдрома до сих пор неясна. Патогенез СПКЯ связан в первую очередь с дефектами тека-клеток наряду с нейроэндокринной дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, приводящей к гиперандрогении [2]. Исследования показали значительное увеличение частоты и амплитуды высвобождения ЛГ, отражающее увеличение секреции ГнРГ при сниженной секреции ФСГ, что указывает на наличие дефектов гипоталамуса при СПКЯ [1]. Повышенное соотношение ЛГ/ФСГ обычно наблюдается у женщин с овуляцией и морфологией поликистозных яичников. Избыточная гипоталамическая секреция ГнРГ у пациентов с СПКЯ демонстрирует пониженную чувствительность к ингибированию эстрадиолом и прогестероном [6]. Пульсирующее высвобождение гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) из гипоталамуса часто приводит к гиперандрогении и поликистозу яичников через гиперсекрецию лютеинизирующего гормона, указывающего на дефекты гипоталамуса. Низкие уровни глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и надпочечниковые андрогены, также могут приводить к гиперандрогении, которая в основном наблюдается при СПКЯ.

Стероидогенез и гиперандрогения. Яичник является основным местом стероидогенеза, где дифференцировка тека-клеток и гранулезных клеток играет жизненно важную роль в развитии и созревании фолликулов. У нормально овулирующей женщины внутренняя оболочка фолликула яичника и пучковая зона коры надпочечников вносят значительный вклад в секрецию андростендиона, а гранулезные клетки влияют на превращение андростендиона в эстрадиол под действием ароматазы. Кроме того, ферменты, участвующие в образовании андростендиона и эстрадиола, регулируются ЛГ, ФСГ и адренокортикотропным гормоном (АКТГ) в яичниках и надпочечниках [7]. Превращение холестерина-предшественника в биологически активные стероидные гормоны известно как стероидогенез. Стероидогенные ферменты, которые включают несколько ферментов цитохрома P450 (CYP), гидроксистероиддегидрогеназы (ГСД) и стероидредуктазы, осуществляют биосинтез различных стероидных гормонов, таких как андрогены и эстрогены [8]. Предварительным этапом, который формирует предшественники для других стероидных гормонов, является превращение холестерина в прегненолон с помощью CYP11A (расщепление боковой цепи холестерина) и прегненолона в прогестерон с помощью 3-гидроксистероиддегидрогеназы (3-ГСД) [8]. Под влиянием высокого импульсного высвобождения ЛГ тека клетки повышают стероидогенную активность и активируют StAR, P450scc, 3-HSD и CYP17, которые продуцируют андростендион, что дополнительно усиливается повышением уровня инсулина, обычно наблюдаемого у женщин с СПКЯ [9]. Инсулинрезистентность приводит к снижению уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в результате которого увеличивается выработка андрогенов [10]. Под влиянием ФСГ гипофиза андростендион превращается в эстроген ароматазой, присутствующей в гранулезных клетках [9]. Кроме того, у женщин с СПКЯ снижается активность ароматазы, а развитие фолликулов нарушается и приостанавливается из-за относительного снижения секреции ФСГ, что приводит к избыточному накоплению андрогенов и гиперандрогенемии [10]. Таким образом, гиперандрогения, по-видимому, играет решающую роль в патогенезе СПКЯ, которая приводит к репродуктивным и метаболическим нарушениям.

Особое значение в этиопатогенезе СПКЯ отводится генетической предрасположенности. Риск развития заболевания повышается на 30-50% у пациенток с семейным анамнезом СПКЯ [39]. Предрасположенность к развитию СПКЯ возможна не только по женской линии, но и по мужской, когда у мужчин-родственников может наблюдаться раннее облысение, снижение концентрации полового стероидсвязывающего глобулина (ПССГ) и инсулинорезистентность (ИР). На сегодняшний день в нескольких генетических исследованиях было идентифицировано почти 100 генов предрасположенности к СПКЯ. Наследуемые тенденции уже давно признаны для патогенезов СПКЯ, и недавно полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) при СПКЯ дает новые подсказки для понимания генетических компонентов и путей в физиологии СПКЯ. Полиморфизмы в генах, участвующих в метаболических или регуляторных путях синтеза стероидных гормонов, действия гонадотропина и путей передачи сигналов инсулина, были исследованы как гены предрасположенности к СПКЯ, однако точная роль этих генов предрасположенности еще не определена [11]. Исследование ассоциации генов-кандидатов является наиболее часто используемым подходом среди современных генетических исследований заболеваний человека. Для изучения генетической основы СПКЯ был проведен ряд исследований генов-кандидатов при СПКЯ. Основные гены-кандидаты на СПКЯ можно разделить на следующие четыре различные группы: (1) гены, участвующие в биосинтезе и действии андрогенов; (2) гены, связанные с метаболизмом; (3) гены, коррелирующие с воспалительными цитокинами; и (4) другие гены-кандидаты.

Гены, участвующие в биосинтезе и активности андрогена. СПКЯ зачастую протекает с развитием гиперандрогении (ГА). Гиперандрогенные состояния характеризуются патологическими нарушениями, обусловленными чрезмерным влиянием андрогенов. Гены, связанные со стероидогенезом, такие как CYP17A1, CYP19, CYP21, HSD17B5 и HSD17B6, считаются важными кандидатами на СПКЯ. Аналогично, половые гормоны и их рецепторы, такие как AR (рецептор андрогена), SHBG (глобулин, связывающий половые гормоны) , FSH (фолликулостимулирующий гормон), FSHR (ген рецептора ФСГ) и LHCGR (рецептор лютеинизирующего гормона (ЛГ)) также рассматриваются как убедительные гены-кандидаты для СПКЯ из-за их фундаментальной роли в фолликулогенезе [12].

Ген CYP17 (P450c17), расположенный на хромосоме 10q24.3 [33], катализирует две оксидазные реакции смешанного действия с использованием оксидоредуктазы цитохрома P450 и микросомальной системы переноса электронов. Активность 17-гидроксилиазы и 17-лиазы фермента P450c17 катализирует превращение прегненолона в 17-гидроксипрегненолон и прогестерона в 17-гидроксипрогестерон с последующим расщеплением связи 17-20 с образованием стероидов C19 дегидроэпиандростерона и андростендиона [34]. Экспрессия CYP17 наблюдается во всех стероидогенных тканях; однако в надпочечниках и плаценте сообщается о некоторых видовых различиях в экспрессии фермента. В яичниках экспрессия CYP17 ограничена тека клетками, которые являются местом выработки андрогенов [34]. Было показано, что фермент P450c17 обладает повышенной активностью и экспрессией в тека-клетках яичников женщин с СПКЯ, наряду с повышенной трансактивацией промотора CYP17 [35]. Сообщалось о многочисленных мутациях в гене CYP17, и многие исследования объяснили полиморфизм в этом гене [36]. Исследования показали, что полиморфизм в области 5 'UTR, который включает в себя замену одной пары оснований (T-C) в положении a-34 в промоторной области, регулирует экспрессию CYP17 и уровни андрогенов, создавая дополнительный сайт связывания фактора транскрипции Sp1 [36]. Однако в предыдущих исследованиях, проведенных у британских, американских, корейских, китайских, тайских и индийских женщин с СПКЯ и турецких подростков, этот полиморфизм не был признан значимым фактором риска развития СПКЯ [14]. Несмотря на то, что ген CYP17, по-видимому, не является геном-кандидатом для патофизиологии СПКЯ, он играет доминирующую роль в развитии гиперандрогенного фенотипа и резистентности к инсулину у женщин с СПКЯ [13]. Поэтому необходимы более подробные исследования, чтобы понять точный механизм и роль гена в этиологии СПКЯ.

Ген CYP19 (P450arom), расположенный на хромосоме 15q21.1 [37], кодирует ароматазу (P450arom), с помощью которой происходит конверсия C 19-стероидов (андрогенов) в C 18-стероиды (эстрогены). При мутации в структуре гена снижается ароматазная активность в клетках гранулезы и формируется относительный избыток андрогенов, блокирующий развитие фолликулов [38]. Во многих исследованиях сообщалось о дефиците активности ароматазы у пациентов с гиперандрогенией [38]. Кроме того, наблюдается значительное снижение активности P450arom (независимо от ИМТ у женщин с СПКЯ) как у худых, так и у тучных женщин с СПКЯ [39]. Исследования показали, что снижение экспрессии CYP19A1 путем гиперметилирования промоторной области снижает общую активность фермента ароматазы у женщин с СПКЯ [40]. Ген CYP19 rs2414096 показал значительную связь со сниженной активностью ароматазы, повышенным отношением эстрадиола к тестостерону (E2/T), гиперандрогенным фенотипом и развитием СПКЯ у африканцев, американцев, кавказцев [15], китайцев [16], иранцев [17], индийцев [18], иракцев [19], египтян [20]. Однако связь CYP19 rs2414096 не была обнаружена статистически значимой у японских женщин с СПКЯ [15]. Кроме того, полиморфизм тетрануклеотидного повтора (TTTA)n в гене CYP19 с короткими аллелями ингибирует активность ароматазы, что приводит к гиперандрогении и ее ассоциации с повышенным уровнем тестостерона, сообщалось о высоких соотношениях ЛГ:ФСГ у женщин с СПКЯ [21,22,23]. В исследованиях сообщалось о повышении уровня тестостерона в фолликулярной жидкости у женщин с СПКЯ, значительно снижающем экспрессию фермента ароматазы в лютеинизированных гранулезных клетках [41]. Таким образом, различные исследования показали значительную связь фермента ароматазы с гиперандрогенией, а биосинтез андрогенов представляет ключевую роль CYP19, как восприимчивого гена в развитии СПКЯ.

Ген CYP21 (P450c21) расположен на хромосоме 6p21.3 [42]. Фермент 21-гидроксилаза катализирует гидроксилирование C-21стероидов, превращая прогестерон и 17-гидроксипрогестерон в 11-дезоксикортикостерон и 11-дезоксикортизол [42]. Основной сайт экспрессии CYP21 находится только в коре надпочечников, которая жизненно важна для синтеза специфических для надпочечников стероидов, глюкокортикоидов, кортизола и кортикостерона, а также минералокортикоидов, альдостерона [43]. Экспрессия фермента P450c21 не обнаруживается в почках, печени, яичках или яичниках [43]. В исследованиях сообщалось о повышенной частоте гетерозиготности по мутации гена CYP21 у женщин с симптоматической гиперандрогенией, преждевременным половым созреванием и СПКЯ-подобным фенотипом [44]. Кроме того, было обнаружено, что частота гетерозиготности по мутациям CYP21 значительно выше у испанских женщин с гирсутизмом, у американских и греческих детей с преждевременным половым созреванием и у американских девочек-подростков с гиперандрогенией [45]. В целом, ген CYP21 и его мутации, по-видимому, не играют существенной роли в предрасположенности к СПКЯ; однако он может играть незначительную роль, которую решат дальнейшие исследования.

Ген рецептора лютеинизирующего гормона/хориогонадотропина (LHCGR), отображенный на хромосоме 2p16.3 [49], представляет собой рецептор, связанный с G-белком, экспрессируемый преимущественно в гранулезных клетках преовуляторных фолликулов и отвечает за овуляцию в ответ на всплеск ЛГ в середине цикла. Инактивирующие мутации LHCGR вызывают повышение уровня ЛГ, нарушения менструального цикла и бесплодие у женщин, в то время как активирующие мутации вызывают гиперандрогению [50]. Недавнее исследование GWAS выявило, что область 2p16.3, содержащая локусы LHCGR, ассоциирована с СПКЯ в популяциях ханьцев, китайцев и европейцев [50]. Вариант LHCGR rs13405728 показал связь с СПКЯ у ханьских китаянок. Однако это не смогло объяснить ассоциацию в европейской и кавказской популяции [51,52,53], что указывает на то, что расовый/этнический фон способствует развитию СПКЯ. S312N, соседний SNP в экзоне 10 (rs2293275) гена LHCGR, индуцирующий аминокислотную замену в сардинской популяции, был связан с СПКЯ [26]. Данные, полученные в результате геномного исследования LHCGR, описывают расовый/этнический фон. Следовательно, необходимы независимые этнические исследования, чтобы исключить связь между вариантами рецепторов гонадотропина и повышенным риском СПКЯ.

Генрецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR), расположенный на хромосоме 2p21, представляет собой рецептор, связанный с G-белком, экспрессируемый в гранулезных клетках аналогично LHCGR [54]. Ген ФСГ стимулирует оогенез, развитие фолликулов и гаметогенез,

что приводит к созреванию фолликулов и пролиферации гранулезных клеток при связывании с ФСГ [55]. Инактивирующая мутация в гене FSHR приводит к гипогонадотропному гипогонадизму и вызывает остановку развития фолликулов на преантральной стадии. Исследование GWAS сообщило об ассоциации гена FSHR с СПКЯ в популяции ханьцев и европейцев [11,50]. Были изучены взаимосвязь между генами FSHR rs6165 (Thr307Ala) и rs6166 (Asn680Ser) и СПКЯ [14,27]. Однако результаты мета-анализа показали, что SNP rs6166 (Asn680Ser) ассоциирован у женщин с СПКЯ, в то время как SNP rs6165 (Thr307Ala) не выявил какой-либо связи с СПКЯ [56]. Другой полиморфизм, rs2268361, показал связь с СПКЯ в китайской популяции [11], но не в голландской [57]. Связь между генотипом вариантов FSHR и СПКЯ и как именно он способствует развитию СПКЯ, неясна. Следовательно, генетические варианты гена FSHR, изученные независимо от расовых различий, могут рассматриваться как фактор риска СПКЯ.

Гены, связанные с метаболизмом. СПКЯ характеризуется нарушением обмена веществ, которое тесно связано с ИР, ожирением, диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом. Следовательно, гены влияющие на ИР, такие как INS (ген инсулина), INSR (рецептор инсулина), IRS1 (субстрат 1 рецептора инсулина), IRS2, IGF, PPAR-γ и CAPN10, являются возможными кандидатами на СПКЯ. Кроме того, гены, связанные с ожирением и T2D, такие как FTO (ген, связанный с жиром и ожирением) и TCF7L2, также считаются важными генами-кандидатами.

Ген рецептора инсулина (INSR) расположен на короткой хромосоме 19 [46], которая играет важную роль в метаболизме инсулина. Синдром HAIR-AN состоит из гиперандрогении, инсулинрезистентности и черного акантоза. Это редкое заболевание, которое является подгруппой СПКЯ, так как при СПКЯ тоже отмечается инсулинрезистентность (ИР). ИР может стимулировать гиперсекрецию ЛГ в гипофизе, повышенную выработку тестостерона в тека клетках и активность P450scc в гранулезной оболочке, а также нарушает созревание фолликулов, что приводит к СПКЯ [46]. Полиморфизм C/T SNP в His1058 в экзоне 17 гена INSR был в значительной степени ассоциирован с СПКЯ у кавказских и китайских женщин [24]. Однако в корейской популяции этот полиморфизм не смог подтвердить связь [25]. С другой стороны, новый полиморфизм T/C в Cys1008 в экзоне 17 был связан со снижением чувствительности к инсулину у китайских женщин с СПКЯ [47]. Другие SNP, включающие rs225673 в интроне 11 и rs8107575, rs2245648, rs2245649, rs2963, rs2245655 и rs2962 вокруг экзона 9 в гене INSR, показали связь с СПКЯ. Однако влияние на экспрессию генов или ее связь с лежащими в основе генетическими вариациями все еще не раскрыто. Результаты мета-анализов не показали существенной связи между SNP rs1799817 или rs2059806 с развитием СПКЯ. Тем не менее, SNP rs2059807 можно рассматривать как потенциальный фактор риска развития СПКЯ [48]. Следовательно, все эти исследования до сих пор предполагают связь генетического варианта в экзоне 17 INSR с патофизиологией СПКЯ, а ген INSR, являющийся ключевым компонентом сигнального пути инсулина, может быть вероятным геном-кандидатом для СПКЯ.

Ген гамма-рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (PPARG), представляет собой активируемый лигандом фактор транскрипции, расположенный на хромосоме 3p24.2-p25 [58]. Этот ген влияет на дифференцировку адипоцитов, чувствительность к инсулину, регулирует энергетический, жировой и углеводный обмен. PPARG имеет много однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), наиболее изученным из которых является PPARG Pro12Ala [59]. Исследования показали связь полиморфизма Pro12Ala с абдоминальным ожирением у корейских женщин, с СПКЯ и с метаболической дисфункцией, поскольку PPARG играет важную роль в метаболизме жировой ткани [28]. По литературным данным носители аллеля Ala имеют значительно высокие показатели ИМТ, окружность талии, соотношение талии и бедер и кожных складок, чем не носители в когорте СПКЯ [59]. Мета анализ, проведенный в европейской и азиатской популяции, показал положительную связь между полиморфизмом Pro12Ala и ИМТ [29]. Кроме того, в некоторых исследованиях было обнаружено низкие уровни инсулина и глюкозы натощак в популяции у кавказцев [30,31,32] и более низкий показатель гирсутизма у женщин с СПКЯ, несущих аллель Pro12Ala G [59]; однако другие не обнаружили связи между глюкозой натощак и инсулином или изменениями HOMA-IR у женщин с СПКЯ, несущих аллель Pro12Ala G [60,61]. Несмотря на то, что были проведены значительные исследования полиморфизма Pro12Ala в различных этнических популяциях женщин с СПКЯ, большинство результатов были противоречивыми.

Выводы: Синдром поликистозных яичников остается сложным эндокринным заболеванием, характеризующимся главным образом избыточной выработкой андрогенов, что приводит к метаболическим и гинекологическим проблемам у женщин. Тот факт, что 70% женщин с диагнозом СПКЯ становятся бесплодными, делает эту проблему актуальной. С ростом бесплодия и СПКЯ как существенной причины у женщин, раннее выявление и лечение играют решающую роль в улучшении качества жизни. В результате в данной обзорной статье ученные попытались изучить некоторые уникальные полиморфизмы генов-кандидатов, которые могут быть использованы при диагностике и скрининге СПКЯ. Хотя избыток андрогенов является основной причиной патогенеза СПКЯ, путь дисфункции головного мозга, который охватывает ось гипоталамус-гипофиз-яичники, также может быть причиной СПКЯ. Это трудно определить из-за ингибирования в петлях обратной связи, включающих гипоталамус, гипофиз и яичники, и его следует исследовать дополнительно, чтобы определить этиопатогенез СПКЯ. Ожирение играет важную роль в этиологии СПКЯ, и большинство людей с этим заболеванием имеют избыточный вес или страдают ожирением; тем не менее, эти заболевания не считаются диагностическими критериями СПКЯ, потому что не у всех женщин с ожирениемимеются признаки ГА. ИР, которая присутствует у большинства пациентов с ожирением и/или СПКЯ, является фактором риска развития непереносимости глюкозы и сахарного диабета 2-го типа. ИР более выражена у лиц с ожирением при СПКЯ, чем у пациентов без ожирения при СПКЯ.

В данной обзорной статье обобщено влияние полиморфизма генов, участвующих в стероидогенезе, регуляции инсулина и гонадотропинов при развитии СПКЯ. Было доказано, что не все гены влияют на стероидогенез у женщин с СПКЯ: CYP11A, CYP17, CYP19, 17-HSD, SHBG, AR,

RXR, KISS1, VDR. Кроме того, было продемонстрировано, что гены LHCGR, INSR, FSHR и GnRHR влияют на активность и контроль гонадотропинов у женщин с СПКЯ. Ожирение и метаболические последствия связаны с генами FTO, VEGF, ACE и PPARG показывает, что у пациенток с СПКЯ и ожирением были более высокие уровни интерлейкина-1, PPARG, FTO и VEGF по сравнению со здоровыми женщинами. Однако исследования показали, что СПКЯ имеет генетическую основу и что ни один отдельный ген не может полностью объяснить заболевание. В результате генетические маркеры, изученные до настоящего времени, могут помочь в диагностике синдрома и его фенотипов, что позволит более раннее вовлечение в сопутствующие заболевания и более персонализированный уход.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(4):219-31.

2. Kabel AM. Polycystic ovarian syndrome: insights into pathogenesis, diagnosis, prognosis, pharmacological and non-pharmacological treat-ment. Pharm Bioprocess. 2016;4(1):7-12.

3. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syn- drome. Fertil Steril. 2016;106(1):6-15.

4. Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. Dhea, dheas and pcos. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015;145:213-25.

5. Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, Chevalier N. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? Annales d'endocrinologie. 2017;78(3):176-15.

6. Ropelato MG, Garcia Rudaz MC, Escobar ME, Bengolea SV, Calcagno ML, Veldhuis JD, et al. Acute effects of testosterone infusion on the serum luteinizing hormone profile in eumenorrheic and polycystic ovary syndrome adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(9):3602-10.

7. Balen A H, Conway G, Homburg R, Legro R. (Eds.) Polycystic Ovary Syndrome: A Guide to Clinical Management (1st ed.). UK: CRC Press; 2006.

8. Dadachanji R, Shaikh N, Mukherjee S. Genetic variants associated with hyperandrogenemia in PCOS pathophysiology. Genet Res Int. 2018;2018:7624932.

9. Diamanti-Kandarakis E, Argyrakopoulou G, Economou F, Kandaraki E, Koutsilieris M. Defects in insulin signaling pathways in ovarian steroi- dogenesis and other tissues in polycystic ovary syndrome (PCOS). J Steroid Biochem Mol Biol. 2008;109(3-5):242-6.

10. Rodriguez Paris V, Bertoldo MJ. The mechanism of androgen actions in PCOS etiology. Med Sci. 2019;7(9):89.

11. Shi Y, Zhao H, Shi Y, Cao Y, Yang D, Li Z, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. Nat Genet. 2012;44(9):1020.

12. Goodarzi M O. Looking for polycystic ovary syndrome genes: rational and best strategy. Semin Reprod Med. 2008;26(1):5-13.

13. Li Y, Liu F, Luo S, Hu H, Li X-H, Li S-W. Polymorphism T C of gene CYP17 promoter and polycystic ovary syndrome risk: a meta-analysis. Gene. 2012;495(1):16-22.

14. Unsal T, Konac E, Yesilkaya E, Yilmaz A, Bideci A, Onen HI, et al. Genetic polymorphisms of FSHR, CYP17, CYP1A1, CAPN10, INSR, SERPINE1 genes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. J Assist Reprod Genet. 2009;26(4):205-16.

15. Sowers MR, Wilson AL, Kardia SR, Chu J, Ferrell R. Aromatase gene (CYP 19) polymorphisms and endogenous androgen concentrations in a multiracial/multiethnic, multisite study of women at midlife. Am J Med. 2006;119(9):S23-30.

16. Jin J-L, Sun J, Ge H-J, Cao Y-X, Wu X-K, Liang F-J, et al. Association between CYP19 gene SNP rs2414096 polymorphism and polycystic ovary syndrome in Chinese women. BMC Med Genet. 2009;10(1):139.

17. Mehdizadeh A, Kalantar SM, Sheikhha MH, Aali BS, Ghanei A. Association of SNP rs. 2414096 CYP19 gene with polycystic ovarian syndrome in Iranian women. Int J Reprod Biomed. 2017;15(8):491.

18. Ranjith R, Rani U, Nagarajeshwari C, Unnisa W, Nalini S, Jahan P. Genetics: androgen associated gene polymorphism (s) in women with polycystic ovary syndrome from South Indian population; 2011.

19. Al-Salihi AR, Hamdan FB, Mutib MT. Effect of CYP19 gene on polycystic ovary syndrome phenotype in Iraqi women. Iraqi J Med Sci. 2015;13(3):272-8.

20. Mostafa RA, Al-Sherbeeny MM, Abdelazim IA, Fahmy AA, Farghali MM, Abdel-Fatah MA, et al. Relation between aromatase gene CYP19 variation and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome Egyptian women. J Infertil Reprod Biol. 2016;4:1-5.

21. Xu P, Zhang X, Xie G, Zhang C, Shen S, Zhang X, et al. The (TTTA) n polymorphism in intron 4 of CYP19 and the polycystic ovary syndrome risk in a Chinese population. Mol Biol Rep. 2013;40(8):5041-7.

22. Lazaros L, Xita N, Hatzi E, Takenaka A, Kaponis A, Makrydimas G. et al. CYP19 gene variants affect the assisted reproduction outcome of women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2013;29(5):478-82.

23.Hao C, Zhang N, Qu Q, Wang X, Gu HF, Chen ZJ. Evaluation of the association between the CYP19 tetranucleotide (TTTA) n polymor-phism and polycystic ovarian syndrome (PCOS) in Han Chinese women. Neuroendocrinol Lett. 2010;31(3):370-4.

24. Chen Z, Shi Y, Zhao Y, Li Y, Tang R, Zhao L, et al. Correlation between single nucleotide polymorphism of insulin receptor gene with polycystic ovary syndrome. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2004;39(9):582.

25. Lee E-J, Yoo K-J, Kim S-J, Lee S-H, Cha KY, Baek K-H, et al. Single nucleotide polymorphism in exon 17 of the insulin receptor gene is not associated with polycystic ovary syndrome in a Korean population. Fertil Steril. 2006;86(2):380-4.

26. Capalbo A, Sagnella F, Apa R, Fulghesu A, Lanzone A, Morciano A et al. The 312 N variant of the luteinizing hormone/choriogonadotro- pin receptor gene (LHCGR) confers up to 2 7-fold increased risk of polycystic ovary syndrome in a S ardinian population. Clin Endocrinol. 2012;77(1):113-9.

27. Wu X-Q, Xu S-M, Liu J-F, Bi X-Y, Wu Y-X, Liu J, et al. Association between FSHR polymorphisms and polycystic ovary syndrome among Chinese women in north China. J Assist Reprod Genet. 2014;31(3):371-7.

28. Kim KS, Choi SM, Shin SU, Yang HS, Yoon Y. Effects of peroxisome prolif- erator-activated receptor-γ2 Pro12Ala polymorphism on body fat distri- bution in female Korean subjects. Metabolism. 2004;53(12):1538-43.

29. Tönjes A, Scholz M, Loeffler M, Stumvoll M. Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor γ with pre-diabetic phenotypes: meta-analysis of 57 studies on nondiabetic individuals. Diabetes Care. 2006;29(11):2489-97.

30. Baldani DP, Skrgatic L, Cerne JZ, Ferk P, Simunic V, Gersak K. Association of PPARG Pro12Ala polymorphism with insulin sensitivity and body mass index in patients with polycystic ovary syndrome. Biomed Rep. 2014;2(2):199-206.

31. San-Millán JL, Escobar-Morreale HF. The role of genetic variation in peroxisome proliferator-activated receptors in the polycystic ovary syndrome (PCOS): an original case–control study followed by system- atic review and meta-analysis of existing evidence. Clin Endocrinol. 2010;72(3):383-92.

32. Dragojevič J, Ostanek B, Mencej-Bedrač S, Komadina R, Preželj J, Marc J. PPARG gene promoter polymorphism is associated with non-traumatic hip fracture risk in the elderly Slovenian

population: a pilot study. Clin Biochem. 2011;44(13):1085-9.

33. Fan Y-S, Sasi R, Lee C, Winter J, Waterman M, Lin C. Localization of the human CYP17 gene (cytochrome P45017α) to 10q24. 3 by fluorescence in situ hybridization and simultaneous chromosome banding. Genom- ics. 1992;14(4):1110-1.

34. Prapas N, Karkanaki A, Prapas I, Kalogiannidis I, Katsikis I, Panidis D. Genetics of polycystic ovary syndrome. Hippokratia. 2009;13(4):216.

35. Wickenheisser JK, Nelson-DeGrave VL, McAllister JM. Dysregulation of cytochrome P450 17α-hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3):1720-7.

36. Miyoshi Y, Iwao K, Ikeda N, Egawa C, Noguchi S. Genetic polymorphism in CYP17 and breast cancer risk in Japanese women. Eur J Cancer. 2000;36(18):2375-9.

37. Takayama K, Suzuki T, Bulun SE, Sasano H, Yilmaz B, Sebastian S, editors. Organization of the human aromatase p450 (CYP19) gene. In: Seminars in reproductive medicine. New York: Copyright© 2004 by Thieme Medi- cal Publishers, Inc.; 2004.

38. de Medeiros SF, Barbosa JS, Yamamoto MMW. Comparison of steroidogenic pathways among normoandrogenic and hyperandrogenic polycystic ovary syndrome patients and normal cycling women. J Obstet Gynaecol Res. 2015;41(2):254-63.

39. Chen J, Shen S, Tan Y, Xia D, Xia Y, Cao Y, et al. The correlation of aromatase activity and obesity in women with or without polycystic ovary syndrome. J Ovarian Res. 2015;8(1):11.

40. Yu Y-Y, Sun C-X, Liu Y-K, Li Y, Wang L, Zhang W, et al. Promoter methyla- tion of CYP19A1 gene in Chinese polycystic ovary syndrome patients. Gynecol Obstet Investig. 2013;76(4):209-13.

41. Yang F, Ruan Y-C, Yang Y-J, Wang K, Liang S-S, Han Y-B, et al. Follicular hyperandrogenism downregulates aromatase in luteinized granulosa cells in polycystic ovary syndrome women. Reproduction. 2015;150(4):289-96.

42. Morel Y, Bristow J, Gitelman SE, Miller WL. Transcript encoded on the opposite strand of the human steroid 21-hydroxylase/ complement component C4 gene locus. Proc Natl Acad Sci. 1989;86(17):6582-6.

43. Wijesuriya SD, Zhang G, Dardis A, Miller WL. Transcriptional regulatory elements of the human gene for cytochrome P450c21 (steroid 21-hydroxylase) lie within intron 35 of the linked C4B gene. J Biol Chem. 1999;274(53):38097-106.

44. Witchel S, Aston C. The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13:1315.

45. Escobar-Morreale HF, San Millán JL, Smith RR, Sancho J, Witchel SF. The presence of the 21-hydroxylase deficiency carrier status in hirsute women: phenotype-genotype correlations. Fertil Steril. 1999;72(4):629-38.

46. Seino S, Seino M, Bell GI. Human insulin-receptor gene. Diabetes. 1990;39(2):129-33.

47. Jin L, Zhu X-M, Luo Q, Qian Y, Jin F, Huang H-F. A novel SNP at exon 17 of INSR is associated with decreased insulin sensitivity in Chinese women with PCOS. Mol Hum Reprod. 2006;12(3):151-5.

48. Feng C, Lv P-P, Yu T-T, Jin M, Shen J-M, Wang X, et al. The association between polymorphism of INSR and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Int J Mol Sci. 2015;16(2):2403-25.

49. Rousseau-Merck M, Atger M, Loosfelt H, Milgrom E, Berger R. The chromosomal localization of the human follicle-stimulating hormone receptor gene (FSHR) on 2p21-p16 is similar to that of the luteinizing hormone receptor gene. Genomics. 1993;15(1):222-4.

50. Mutharasan P, Galdones E, Peñalver Bernabé B, Garcia OA, Jafari N, Shea LD, et al. Evidence for chromosome 2p16. 3 polycystic ovary syndrome susceptibility locus in affected women of European ancestry. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(1):E185-E90.

51. Goodarzi MO, Jones MR, Li X, Chua AK, Garcia OA, Chen Y-DI, et al. Replication of association of DENND1A and THADA variants with polycystic ovary syndrome in European cohorts. J Med Genet. 2012;49(2):90-5.

52. Eriksen MB, Brusgaard K, Andersen M, Tan Q, Altinok ML, Gaster M, et al. Association of polycystic ovary syndrome susceptibility single nucleo-tide polymorphism rs2479106 and PCOS in Caucasian patients with PCOS or hirsutism as referral diagnosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012;163(1):39-42.

53. Welt CK, Styrkarsdottir U, Ehrmann DA, Thorleifsson G, Arason G, Gud- mundsson JA, et al. Variants in DENND1A are associated with polycystic ovary syndrome in women of European ancestry. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(7):E1342-E7.

54. Gromoll J, Ried T, Holtgreve-Grez H, Nieschlag E, Gudermann T. Localization of the human FSH receptor to chromosome 2 p21 using a genomic probe comprising exon 10. J Mol Endocrinol. 1994;12(3):265-71.

55. Gromoll J, Simoni M. Genetic complexity of FSH receptor function. Trends Endocrinol Metab. 2005;16(8):368-73.

56. Qiu L, Liu J, Hei Q-M. Association between two polymorphisms of folli- cle stimulating hormone receptor gene and susceptibility to polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Chin Med Sci J. 2015;30(1):44-50.

57. Louwers YV, Stolk L, Uitterlinden AG, Laven JS. Cross-ethnic meta-analysis of genetic variants for polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):E2006-E12.

58. Beamer BA, Negri C, Yen C-J, Gavrilova O, Rumberger JM, Durcan MJ, et al. Chromosomal localization and partial genomic structure of the human peroxisome proliferator activated receptor-gamma (hPPARγ) gene. Biochem Biophys Res Commun. 1997;233(3):756-9.

59. Zaki M, Hassan N, El-Bassyouni HT, Kamal S, Basha W, Azmy O, et al. Association of the Pro12Ala polymorphism with the metabolic param- eters in women with polycystic ovary syndrome. Open Access Maced J Med Sci. 2017;5(3):275.

60. Haap M, Machicao F, Stefan N, Thamer C, Tschritter O, Schnuck F, et al. Genetic determinants of insulin action in polycystic ovary syndrome. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2005;113(05):27581.

61. Xita N, Lazaros L, Georgiou I, Tsatsoulis A. The Pro12Ala polymorphism of the PPAR-γ gene is not associated with the polycystic ovary syndrome. Hormones. 2009;8(4):267-72.

ОЦЕНКА УРОВНЯ С-КОНЦЕВОГО ТЕЛОПЕПТИДА КОЛЛАГЕНА I ТИПА У ПАЦИЕНТОК С ГЕНИТАЛЬНЫМ ПРОЛАПСОМ ПОСЛЕ ГИСТЕРЭКТОМИИ С УЧЕТОМ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ФИБУЛИНА-5 (FBLN5) RS2018736 A456C

Д. Шамиров, Н.Н. Мавлянова, Н.С. Надирханова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерство и гинекологии МЗ РУз

В статье представлены оценка уровней С-концевого телопептида коллагена I типа у пациенток с генитальным пролапсом после гистерэктомии с учетом ассоциации полиморфизма гена фибулина-5 (FBLN5) rs2018736 A456C. Результаты ИФА-исследования по выявляемости уровня С-концевого телопептида коллагена (СНП) I типа у пациенток ПГ составило 67,3% случаев. У пациенток с ГППГЭ с ассоциациями полиморфизма генотипов A/C и C/C гена гена фибулина-5 (FBLN5) уровень СНП I типа 2,8 и 4,6 раза превышали показателей контрольной здоровой группы.

Ключевые слова: пролапс гениталий, С-концевого телопептида коллагена I типа, ген фибулина-5 (FBLN5) rs2018736 A456C.

Fibulin-5 gen polimorfizmi (FBLN5) rs2018736 A456C assotsiatsiyasini hisobga olgan holda gisterektomiyadan keyingi genital prolaps bilan og‘rigan bemorlarda I turdagi kollagen C-terminal telopeptid darajasini baholash

D. Shamirov, N.N. Mavlyanova, N.S. Nadirxanova

Maqolada fibulin-5 gen polimorfizmi (FBLN5) rs2018736 A456C assotsiatsiyasini hisobga olgan holda gisterektomiyadan keying genital prolaps bilan og‘rigan bemorlarda C-terminal telopeptid I turi kollagen darajasining bahosi keltirilgan. GPGKE bilan og‘rigan bemorlarda C-terminal kollagen telopeptid (CNP) I turi darajasini aniqlash bo‘yicha Elishay tadqiqotining natijalari 67,3 foiz holatlarni tashkil etdi. Fibulin-5 genining (FBLN5) A/C va C/C genotip polimorfizmlari bilan bog‘liq GPKGE bilan og‘rigan bemorlarda I turdagi SNP darajasi sog‘lom nazorat guruhiga qaraganda 4 2,8 va 4,6 baravar yuqori edi.

Tayanch so‘zlar: genital prolapsa, C-terminal turi I kollagen telopeptid, fibulin-5 geni (FBLN5) rs2018736 A456C.

Evaluation of the level of the C-terminal telopeptide of type I collagen in patients with post hysterectomy genital prolapse, taking into account the association of the fibulin-5 gene polymorphism (FBLN5) rs2018736 A456C

D. Shamirov, N.N. Mavlyanova, N. S. Nadirkhanova

The article presents an assessment of the levels of the C-terminal telopeptide type I collagen in patients with genital prolapse after hysterectomy, taking into account the association of the fibulin-5 gene polymorphism (FBLN5) rs2018736 A456C. The results of an IFA study on the detectability of the level of C-terminal collagen telopeptide (CNP) type I in patients with GPAHE amounted to 67.3% of cases. In patients with GPAHE with associations of A/C and C/C genotype polymorphisms of the fibulin-5 gene (FBLN5), the level of SNP type I was 2,6 and 4.6 times higher than in the control healthy group.

Key words: genital prolapse, C-terminal type I collagen telopeptide, fibulin-5 gene (FBLN5) rs2018736 A456C.

Пролапс тазового органов (ПТО) является мультифакториальным заболеванием с синдромальным течением, характеризующиеся генетической предрасположенностью в формировании и прогрессирование мышц тазового дна. [1,2,3]. Согласно литературным данным, в структуре гинекологической заболеваемости в популяции женщин репродуктивного возраста несостоятельность тазового дна (НТД) составляет 32,1%, причем пролапс тазового органа (ПТО) с частотой прогрессирования патологии [3,5,7, 10].

Следует сказать, что пролапс гениталий имеющий раннюю манифестацию, также характеризуется высокой частотой рецидивов после хирургического лечения. Клиническими проявлениями пролапса гениталий является недержание мочи более 84,7% пациенток, отмечается нарушение дефекации, сексуальных расстройств, диспареуния [3,4,5,6,7,8,9].

Основными этиопатогенетическими факторами развития генитального пролапса являются: нарушения анатомических и нервно-мышечных взаимодействий структур таза, тазового дна и связочного аппарата гениталий; нарушения в рецепторном звене (в частности, рецепторного состава структурных компонентов экстрацеллюлярного матрикса – ЭЦМ и мышц) и структурных изменений их взаимодействия; нарушения в системе внутри- и внеклеточных посредников рецепторной передачи сигналов [6]. Высокое внутрибрюшное давление, гормональные нарушения организма, травматические роды, являющиеся основными факторами развития ПГ приводят к структурным нарушениям и аномальному ремоделированию компонентов внеклеточного матрикса, что способствует изменению нормальной архитектоники тканей таза и тазового дна, а также их сократительные способности [5].

Важную роль в становлении и прогрессировании ПГ играют роль нарушения коллагенового обмена, а именно изменения во внеклеточном матриксе. При ремоделировании компонентов внеклеточного матрикса происходит разбалансировка процессов синтеза и деградации нитей коллагена, а также утрата коллагеновых связей между отдельными гладкомышечными клетками сосудов, фибробластами. В этом процессе особую роль в патогенезе ПГ играет матричный металлопротеиназ (ММР) [10,11]. Под действием ММР-1 происходит расщепление молекул коллагена I-III типа [14].

В связи с этим весьма актуален поиск биохимических маркеров дезадаптивного ремоделирования мышц тазового дна и прогрессирования ГППГЭ. Одними из таких маркеров в настоящее время признаны маркеры деградации интерстициального коллагена [10,13,14]. Нами предпринята

попытка исследовать один из маркеров деградации коллагена, а именно С-концевой телопептид коллагена I типа при ГППГЭ.

Цель работы – изучить и проанализировать уровень С-концевого телопептида коллагена I типа у пациенток с ГППГЭ с учетом ассоциации полиморфизма гена фибулина-5 (FBLN5) rs2018736 A456C.

Материал и методы исследования. Нами обследованы 92 пациенток в возрасте от 35 до 67 лет. Среди 92 пациенток с пролапсом гениталий составили 55 (56,5%) женщин, которые составили основную группу. Контрольную группу составили 37 пациенток соответствующего возраста. У всех женщин проводили клинические, инструментальные, функциональные, ИФА, молекулярно-генетические и статистические исследования. Молекулярно-генетическое обследование биоматериалов (ДНК) выполняли на базе ООО «Гено-технология». Объектом и предметом исследования явились образцы ДНК 91 беременных, гена фибулина-5 (FBLN5) rs2018736 C456A. Содержание С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена 1-го типа определяли методом ИФА-исследования. Генотипирование полиморфизма гена фибулина-5 (FBLN5) проводили на ПЦР амплификаторе в реальном времени Rotor Gene 6000 Модель 65H0-100 (Австралия), с использованием тест-системы компании «Синтол», по инструкции производителя. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3». Частоту вариантов аллелей и генотипов (f) вычисляли по формуле: f=n/2N и f=n/N; Статистические исследования методом вариационного анализа с применением t-критерия Стьюдента (Excel-2010).

Результаты исследования. Результаты ИФА-исследования по выявляемости уровня С-концевого телопептида коллагена (СНП) I типа у обследованных пациенток показало, что среди 55 женщин основной группы у 37 лиц в крови отметилась повышения уровня СНП I типа, что составило 67,3% случаев. Тогда как в контрольной группе среди 37 женщин только у 3 отмечался повышенный уровень СНП I типа, что составило 8,1% случаев (таблица 1). Полученные результаты свидетельствует о наличии высокого уровня СНП I типа в крови у пациенток с ГППГЭ.

Анализ количественной оценки С-концевого телопептида коллагена I типа в крови у пациенток ГП выявило увеличение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа в

Таблица 1

Частота выявляемости максимального значения уровня С-концевого телопептида коллагена I типа в крови у пациенток ГП (абс, %)

№	Группы	Частота повышенной концентрации СНП I типа		
		Обследовано, n	Определено, *n	%
1	Женщины с ГППГЭ	55	37*	67,3
2	Контрольная здоровая группа	37	3	8,1

Примечание: n – число обследованных пациентов; *n – число выявленных повышенного уровня СНП I типа; * – показатель достоверности по отношению к контрольной здоровой группе (P<0,05)

Таблица 2

Оценка уровня С-концевого телопептида коллагена I типа у пациенток с пролапсом (M±m)

Группы	Контрольная группа, n=37	Основная группа, n=55
С-концевых телопептидов, СТП нг/мл	0,5±0,06	2,2±0,17*

Примечание: * – показатель достоверности по отношению к контрольной группе (P<0,05)

крови у пациенток ГППГЭ в 4,4 раза по сравнению с показателями контрольной группы и составило в среднем 2,2±0,17 нг/мл и имел статистически достоверный характер (P<0,05) (таблица 2).

Как видно из таблицы, уровень С-концевого телопептида коллагена I типа в группе контрольных лиц составил в среднем 0,5±0,06 нг/мл.

Полученные данные проанализированы с учетом возрастных аспектов основной группы женщин (таблица 3).

Таблица 3

Оценка уровня С-концевого телопептида коллагена I типа у пациенток с пролапсом с учетом возраста (нг/мл) (M±m)

	35-40, n=8	41-45, n=12	46-50, n=14	Старше 50, n=22
Основная группа	1,8±0,7*	1,7±0,3*	1,6±0,2*	1,7±0,2*
Контроль	0,5±0,06			

Примечание: * – показатель достоверности по отношению к контрольной группе (P<0,05)

Результат исследования уровня С-концевого телопептида коллагена I типа с учетом возраста женщин выявил отсутствие значимых различий в показателей, т.е. во всех возрастных категориях уровень в крови СНП I типа был выше на 3,2-3,6 раза по сравнению с показателями контрольной группы, и имел статистически достоверный характер (P<0,05). Следует отметить, что среди обследованных лиц максимальный уровень СНП I типа отмечался в возрасте репродуктивного характера 35-40 лет, Однако показатель не имел статистически достоверного характера (P>0,05).

Таким образом, было выявлено повышение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа у пациенток с ГППГЭ по сравнению с контрольной здоровых женщин.

Известно, что в развитии пролапса гениталий важное значение придается фоновым заболеванием и в связи с этим нами проанализирована особенности выявляемости их у обследованных женщин (рис.1)

Как видно из рисунка, в основной группе женщин с ГППГЭ наиболее часто диагностировали инфекции мочеполовой системы – 47, 3% (у 26 из 55), метаболический синдром (ожирение) – 23,6% (13), анемию – 30,9% (17), сердечно-сосудистые заболевания – 14,5% (8) и сахарный диабет – 9,1% (5) соответственно. Тогда как в контрольной группе часто диагностировали анемию –1 8,9% (7 из 37), ССС – 8,1% (3), ИМТ – 5,4% (2) и ожирение – 2,7% (1) соответственно.

Далее мы изучили уровень С-концевого телопептида коллагена I типа у женщин с учетом аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма гена фибулина-5 (FBLN5)

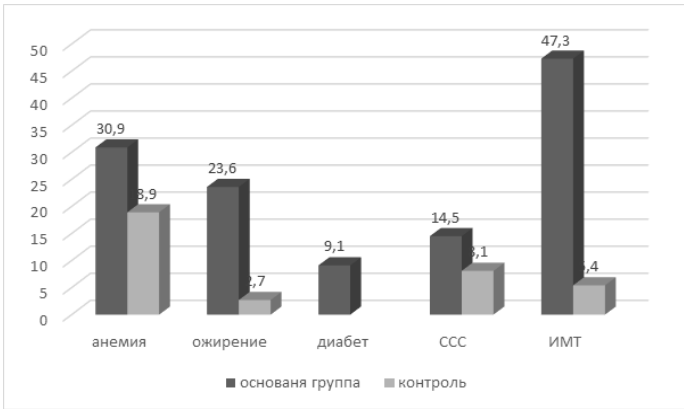


Рис. 1. Показатель сопутствующей патологии у обследованных женщин (%)

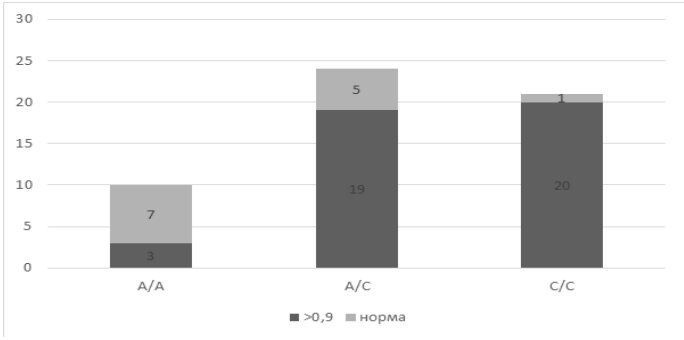


Рис. 2. Показатели уровня СНП коллагена I у пациенток с пролапсом с учетом ассоциации полиморфизма генотипов гена фибулина-5 (FBLN5) rs2018736 A456C (нг/мл, абс)

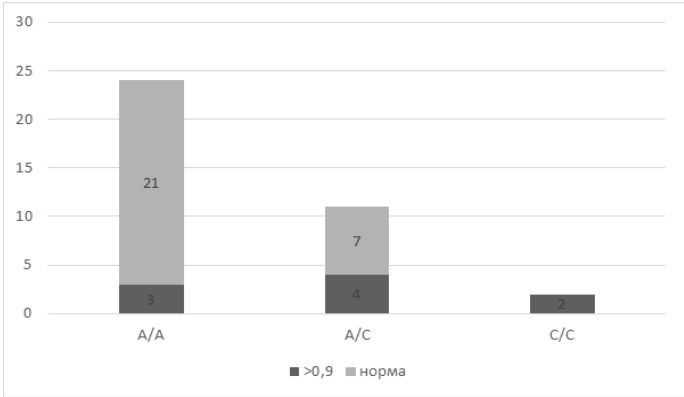


Рис. 3. Показатели уровня СНП коллагена I у пациенток контрольной здоровой группы с учетом ассоциации полиморфизма генотипов гена фибулина-5 (FBLN5) rs2018736 A456C (нг/мл, абс)

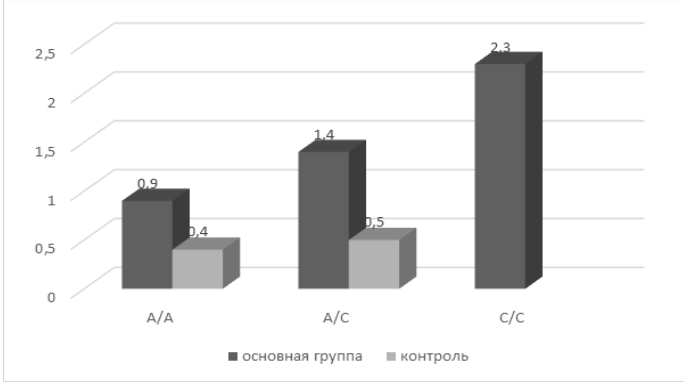


Рис. 4. Показатели уровня С-концевого телопептида коллагена I типа у пациенток с учетом ассоциации полиморфизма гена фибулина-5 (FBLN5)

rs2018736 A456C.

Анализ результатов ИФА-исследования показал, что в группе пациенток основной группы среди 55 у 10 (16,2%) женщин выявлен благоприятный генотип A/A гена FBLN5, гетерозиготный вариант – у 24 (43,4%) и неблагоприятный гомозиготный вариант C/C – у 21 (38,2%) случаев. Тогда как в контрольной группе среди 37 обследованных благоприятный генотип A/A гена встречался у 24 (64,8%) женщин, гетерозиготный вариант A/C – у 11 (29,7%) и гомозиготный вариант C/C – у 2 (5,4%) соответственно.

Как видно из рисунка, высокие показатели уровня СНП коллагена I в основной группе отмечали с гетерозиготными A/C – у 19 (34,5%) и неблагоприятными гомозиготными C/C вариантами ассоциации полиморфизма гена фибулина-5 (FBLN5) rs2018736 A456C – у 20, что составило 36,4% случаев. Тогда как в контрольной группе гетерозиготный вариант A/C гена FBLN5 встречался у 4 из 37 (10,8%) и неблагоприятный гомозиготный C/C вариант только у 2 (5,4%) случаев (рис 3).

Анализ концентрации СНП коллагена I типа у обеих группах имел отличающиеся характер, который представлен в рис. 4. При неблагоприятных аллельных вариантах уровень СНП статистически достоверно увеличивался по сравнению с показателями контрольной группы ($P < 0,05$).

Как видно из рисунка, уровень СНП коллагена I типа у пациенток с благоприятными генотипами A/A гена фибулина-5 (FBLN5) в среднем составлял 0,9±0,09 нг/мл, с гетерозиготным генотипом A/C – 1,4±0,1 нг/мл и неблагоприятным гомозиготным генотипом C/C – 2,3±0,2 нг/мл, что в 1,8, 2,8 и 4,6 раз повышался по сравнению с показателями контрольной здоровых лиц и имели статистически достоверный характер ($P<0,05$).

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у женщин с ГППГЭ отмечается повышение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа по сравнению с группой пациентов без признаков ГППГЭ. Выявленное в ходе исследования повышение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа у пациенток отражает усиление процессов дезорганизации внутриклеточного матрикса и распадом интерстициального коллагена, что является одним из биохимических маркером пускового механизма развития пролапса гениталий после гистерэктомии.

Выводы:

1. Результат ИФА-исследования по выявляемости уровня С-концевого телопептида коллагена (СНП) I типа у пациенток ГППГЭ составил 67,3% случаев.

2. Анализ количественной оценки С-концевого телопептида коллагена I типа в крови у пациенток ГППГЭ выявил увеличение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа в крови у пациенток ГП в 4,4 раза по сравнению с показателями контрольной группы и составило в среднем 2,2±0,17 нг/мл и имел статистически достоверный характер ($P<0,05$).

3. У пациенток с ГППГЭ среди фоновых заболеваний наиболее часто диагностировали инфекции моче-половой системы – 47,3%, метаболический синдром (ожирение) – 23,6%, анемию – 30,9 соответственно.

4. У пациенток с ГППГЭ с ассоциациями полиморфизма генотипов C/A и C/C гена фибулина-5 (FBLN5) уровень СНП I типа 2,8 и 4,6 раза превышали показателей контрольной здоровой группы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Взгляд на патогенетические механизмы формирования пролапса тазовых органов / Оразов М. Р., Радзинский В. Е., Хамошина М. Б. [и др.] // Трудный пациент. 2018. №1-2. С. 9-15.
2. Токтар Л.Р. 2021 – генетические аспекты пролапса тазовых органов у женщин разных возрастных групп.// https://cyberleninka.ru/article/
3. Современные генетические аспекты пролапса тазовых органов у женщин / С.В. Камоева, Т.Н. Савченко, А.В. Иванова, Х.А. Абаева // Акушерство, гинекология, репродуктология. 2013. №7 (1). С.17-21.
4. Морфологическая структура и иммуногистохимический анализ стенок влагалища у женщин с пролапсом гениталий / Васин Р.В., Филимонов В.Б., Мнихович А.Д. [и др.] // Урология. 2019. №6. С.12-20.
5. Вазенмиллер Д.В. Акушерский травматизм в генезе урогенитального пролапса / Д.В. Вазенмиллер, Н.Т. Абатов, Ж.О. Бащжанова // Медицина и экология. 2015. №4. С.16-24.
6. Русина Е.И. Дисфункция нижних мочевых путей у женщин с пролапсом тазовых органов // Проблемы диагностики. Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т.67, №4. С.4-12
7. Weber A.M., Brubaker L., Brown M.B. Corrections to report of a trial of burch colposuspension. NICHD Pelvic Floor Disorders Network Investigators / A. M. Weber, L. Brubaker, M. B. Brown // N Engl J Med. 2016. Vol. 374, № 23. P. 2295.
8. Пролапс тазовых органов в XXI веке / Лологаева М.С., Арютин Д.Г., Оразов М.Р. [и др.] // Акушерство и гинекология. 2019. Т.7, №3. С.76-82.
9. Management of pelvic floor disorder in a diethylstilbestrol daughter / C. P. Chung, S. Cao, G. Wakabayashi, E. S. Han // Proc (Bayl Univ Med Cent). 2017. Vol. 30 (3). P. 291-2.
10. Роль коллагенопатий в развитии пролапса гениталий и ненедержания мочи у женщин недержания мочи / Вишневский Д.А., Касян Г.Р., Акуленко Л.В. [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. 2018. №2. С.113-7.
11. Прогностические факторы возникновения рецидива пролапса гениталий / Филимонов В.Б., Васин Р.В., Васина И.В. [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. 2019. №2. С.152-7.
12. Vaginal fibroblastic cells from women with pelvic organ prolapse produce matrices with increased stiffness and collagen content / Kerkhof M. H., Ghazanfari S., Zandieh-Doulabi B. [et al.] // Sci Rep. 2016. №6. P. 22971.
13. Роль полиморфизма генов коллагена 1-го и 3-го типов, гена рецепторов витамина D в несостоятельности тазового дна у женщин / З.Р. Мехтиева, А.Г. Ящук, Р.М. Зайнуллина, И.И. Мусин // Практическая медицина. 2017. Т.7, №108. С.102-5.
14. Гасанов А.Г., Бершова Т.В. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний // Биомедицинская химия. 2009. Т. 55. №2. С. 155-168.

К РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА УРОВНЯ С-КОНЦЕВОГО ТЕЛОПЕПТИДА КОЛЛАГЕНА I ТИПА У ПАЦИЕНТОК С ГЕНИТАЛЬНЫЙ ПРОЛАПСОМ ПОСЛЕ ГИСТЕРЭКТОМИИ

Д.А. Шамиров, Н.Н. Мавлянова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерство и гинекологии МЗ РУз

В статье представлена оценка уровней С-концевого телопептида коллагена I типа у пациенток с генитальным пролапсом после гистерэктомии. Результаты ИФА исследования по выявляемости уровня С-концевого телопептида коллагена (СНП) I типа у пациенток ГППГЭ составило 67,3% случаев. У пациенток с ГППГЭ среди фоновых заболеваний наиболее часто диагностировали инфекции моче-половой системы – 47,3%, метаболический синдром (ожирение) – 23,6%, анемию – 30,9 соответственно.

Ключевые слова: пролапс гениталий после гистерэктомии, С-концевого телопептида коллагена I типа, фоновые заболевания.

Gisterektomiyadan keyingi genital prolaps bilan og‘rigan ayollarda C-terminal turi I kollagen telopeptid darajasini aniqlash natijalari

D.A. Shamirov, N.N. Mavlyanova

Maqolada gisterektomiyadan keyingi genital prolaps bilan og‘rigan bemorlarda C-terminal telopeptid I turi kollagen darajasining bahosi keltirilgan. GEKGP bilan og‘rigan bemorlarda C-terminal kollagen telopeptid (CNP) I turi darajasini aniqlash bo‘yicha Elishay tadqiqotining natijalari 67,3% holatlarni tashkil etdi. Fon kasalliklari orasida GPKGE bo‘lgan bemorlarda urogenital tizim infektsiyalari ko‘pincha tashxis qo‘yilgan – 47,3%, metabolik sindrom (semizlik) – 23,6%, anemiya – 30,9.

Tayanch so‘zlar: gisterektomiyadan keying genital prolaps, C-terminal tip I kollagen telopeptid, fon kasalliklari.

To the results of detectability of the level of C-terminal type I collagen telopeptide in patients with post hysterectomy genital prolapse

D.A. Shamirov, N.N. Mavlyanova

The article presents an assessment of the levels of the C-terminal telopeptide type I collagen in patients with prolapse. The results of an IFA study on the detectability of the level of C-terminal collagen telopeptide (CNP) type I in patients with GEPG amounted to 67.3% of cases. In patients with PH among background diseases, infections of the urogenital system were most often diagnosed – 47.3%, metabolic syndrome (obesity) – 23.6%, anemia – 30.9, respectively.

Key words: post hysterectomy genital prolapse, C-terminal type I collagen telopeptide

Генитальный пролапс тазового органов после гистерэктомии (ГПТОГЭ) является мультифакториальным заболеванием с синдромальным течением, характеризующиеся генетической предрасположенностью в формировании и прогрессирование мышц тазового дна [1,2,5,6].

Пролапс гениталий имеющий раннюю манифестацию, также характеризуется высокой частотой рецидивов после хирургического лечения. Клиническими проявлениями пролапса гениталий является недержание мочи более 84,7% пациенток, отмечается нарушение дефекации, сексуальных

расстройств, диспареуния. [3,4,5,6,7,8,9].

Важную роль в становлении и прогрессировании ПГ играют роль нарушения коллагенового обмена, а именно изменения во внеклеточном матриксе. При ремоделировании компонентов внеклеточного матрикса происходит разбалансировка процессов синтеза и деградации нитей коллагена, а также утрата коллагеновых связей между отдельными гладкомышечными клетками сосудов, фибробластами. В этом процессе особую роль в патогенезе ПГ играет матричный металлопротеиназ (ММР) [10,11]. Под действием ММР-1 происходит расщепление молекул коллагена I-III типа [11].

Цель работы – оценить уровень С-концевого телопептида коллагена I типа у пациенток с ПГ.

Материал и методы исследования. Нами обследованы 92 пациенток в возрасте от 35 до 67 лет. Среди 92 пациенток с пролапсом гениталий после гистерэктомии составили 55 (56,5%) женщин, которые составили основную группу. Контрольную группу составили 37 пациенток соответствующего возраста. У всех женщин проводили клинические, инструментальные, функциональные, ИФА, молекулярно-генетические и статистические исследования. Содержание С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена 1-го типа определяли методом ИФА-исследования.

Статистические исследования проведены методом вариационного анализа с применением t-критерия Стьюдента (Excel-2010).

Результаты исследования. Результаты ИФА-исследования по выявляемости уровня С-концевого телопептида коллагена (СНП) I типа у обследованных пациенток показали, что среди 55 женщин основной группы у 37 лиц в крови отметилась повышения уровня СНП I типа, что составило 67,3% случаев. Тогда как в группе контрольной женщин среди 37 лиц только у 3 отмечался повышенный уровень СНП I типа, что составило 8,1% случаев (таблица 1). Полученные результаты свидетельствует о наличии высокого уровня СНП I типа в крови у пациенток с ГППГЭ.

Анализ количественной оценки С-концевого телопептида коллагена I типа в крови у пациенток ГППГЭ выявил увеличение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа в крови у пациенток ГППГЭ в 4,4 раза по сравнению с показателями контрольной группы и составил в среднем 2,2±0,17 нг/мл и имел статистически достоверный характер (P<0,05) (таблица 1).

Как видно из таблицы, уровень С-концевого телопептида коллагена I типа в контрольной группе составил в среднем 0,5±0,06 нг/мл.

Полученные данные проанализированы с учетом возрастных аспектов основной группы женщин (таблица 2).

Результаты исследования уровня С-концевого телопептида

Таблица 1

Оценка уровня С-концевого телопептида коллагена I типа у пациенток с ГППГЭ (M±m)

Группы	Контрольная группа, n=37	Основная группа, n=55
С-концевых телопептидов, СТП нг/мл	0,5±0,06	2,2±0,17*

Примечание: * – показатель достоверности по отношению к контрольной группе (P<0,05)

Таблица 2

Оценка уровня С-концевого телопептида коллагена I типа у пациенток с ГППГЭ с учетом возраста (нг/мл) (M±m)

	35-40, n=8	41-45, n=12	46-50, n=14	Старше 50, n=22
Основная группа	1,8±0,7*	1,7±0,3*	1,6±0,2*	1,7±0,2*
Контроль	0,5±0,06			

Примечание: * – показатель достоверности по отношению к контрольной группе (<0,05)

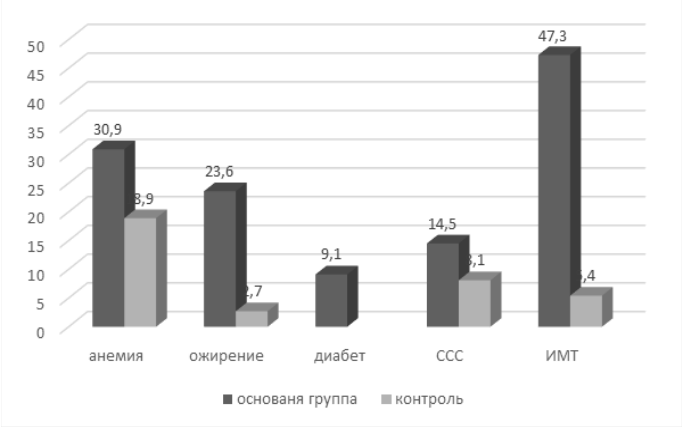


Рис. 1. Показатель сопутствующей патологии у обследованных женщин (%)

коллагена I типа с учетом возраста женщин вывили отсутствие значимых различий в показателей, т.е. во всех возрастных категориях уровень в крови СНП I типа 3,2-3,6 раза по сравнению с показателями контрольной группы, и имели статистически достоверный характер (P<0,05). Следует отметить, что среди обследованных лиц максимальный уровень СНП I типа отмечался в возрасте репродуктивного характера 35-40 лет, однако показатель не имел статистически достоверного характера (P>0,05).

Таким образом, было выявлено повышение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа у пациенток с ГППГЭ по сравнению с здоровыми женщинами контрольной группы.

Известно, что в развитии ГППГЭ важное значение придается фоновым заболеванием и в связи с этим нами проанализирована особенности выявляемости их у обследованных женщин (рис. 1).

Как видно из рисунка, в основной группе женщин с ГППГЭ наиболее часто диагностировали инфекции моче-половой системы – 47, 3% (у 26 из 55), метаболический синдром (ожирение) – 23,6% (13), анемию – 30,9% (17), сердечно-сосудистые заболевания – 14,5% (8) и сахарный диабет – 9,1% (5) соответственно. Тогда как в контрольной группе часто диагностировали анемию – 8,9% (7 из 37), ССС – 8,1% (3), ИМТ – 5,4% (2) и ожирение – 2,7% (1) соответственно.

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у женщин с ГППГЭ отмечается повышение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа по сравнению с группой пациентов без признаков ПГ. Выявленное в ходе исследования повышение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа у пациенток отражает усиление процессов дезорганизации внутриклеточного матрикса и распадом интерстициального коллагена, что является одним из биохимических маркером пускового механизма развития ГППГЭ.

Выводы:

1. Результаты ИФА-исследования по выявляемости уровня С-концевого телопептида коллагена (СНП) I типа у пациенток ГППГЭ составило 67,3% случаев.

2. Анализ количественной оценки С-концевого телопептида коллагена I типа в крови у пациенток ГП выявил увеличение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа в крови у пациенток ГП в 4,4 раза по сравнению с показателями контрольной здоровой группы и составило в среднем 2,2±0,17 нг/мл и имел статистически достоверный характер (P<0,05).

3. У пациенток с ГППГЭ среди сопутствующие заболеваний наиболее часто диагностировали инфекции моче-половой системы – 47, 3%, метаболический синдром (ожирение) – 23,6%, анемию – 30,9 соответственно.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Взгляд на патогенетические механизмы формирования пролапса тазовых органов / Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. [и др.] // Трудный пациент. 2018. №1-2. С.9-15.
2. Современные генетические аспекты пролапса тазовых органов у женщин / С.В. Камоева, Т.Н. Савченко, А.В. Иванова, Х.А. Абаева // Акушерство, гинекология, репродуктология. 2013. №7 (1). С.17-21.
3. Вазенмиллер Д.В. Акушерский травматизм в генезе урогенитального пролапса / Д.В. Вазенмиллер, Н.Т. Абатов, Ж.О. Бащжанова // Медицина и экология. 2015. №4. С.16-24.
4. Русина Е.И. Дисфункция нижних мочевых путей у женщин с пролапсом тазовых органов // Проблемы диагностики. Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т.67, №4. С. 4-12.
5. Weber A.M., Brubaker L., Brown M.B. Corrections to report of a trial of burch colposuspension. NICHD Pelvic Floor Disorders Network Investigators / A. M. Weber, L. Brubaker, M. B. Brown // N Engl J Med. 2016. Vol. 374, №23. P. 2295.
6. Пролапс тазовых органов в XXI веке / Лологаева М.С., Арютин Д.Г., Оразов М.Р. [и др.] // Акушерство и гинекология. 2019. Т.7, №3. С.76-82.
7. Management of pelvic floor disorder in a diethylstilbestrol daughter / C.P. Chung, S. Cao, G. Wakabayashi, E.S. Han // Proc (Bayl Univ Med Cent). 2017. Vol. 30 (3). P. 291-2.
8. Роль коллагенопатий в развитии пролапса гениталий и недержания мочи у женщин / Вишневский Д.А., Касян Г.Р., Акуленко Л.В. [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. 2018. №2. С. 113-7.
9. Vaginal fibroblastic cells from women with pelvic organ prolapse produce matrices with increased stiffness and collagen content / Kerkhof M.H., Ghazanfari S., Zandieh-Doulabi B. [et al.] // Sci Rep. 2016. №6. P. 22971.
10. Роль полиморфизма генов коллагена 1-го и 3-го типов, гена рецепторов витамина D в несостоятельности тазового дна у женщин / З.Р. Мехтиева, А.Г. Ящук, Р.М. Зайнуллина, И.И. Мусин // Практическая медицина. 2017. Т.7, №108. С.102-5.
11. Гасанов А.Г., Бершова Т.В. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний // Биомедицинская химия. 2009. Т.55. №2. С.155-168.

АНАЛИЗ АУТОАНТИТЕЛ К ДВУХЦЕПОЧЕЧНЫМ ДЕНАТУРИРОВАННЫМ ДНК-DS С УЧЕТОМ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОТИПОВ ГЕНА ADRB3 В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕ ВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Д.Б. Мирзаходжаева, Н.Н. Мавлянова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии МЗ Руз, Ташкент

Обследовано 79 беременных в возрасте от 20 до 40 лет, находившиеся под наблюдением врача акушера-гинеколога в амбулаторных и стационарных условиях. У всех беременных проводились клинические, функциональные, молекулярно-генетические исследования. Результаты исследование пациенток с НБ с гетерозиготными вариантами генотипов T/C гена ADRB3 среди 20 обследованных лиц у 12 выявлено высокие показатели ААТ к нативной ДНК-DS, что составило 60%, тогда как с мутантными генотипами C/C – у 6 из 14 (42,8%). А в контрольной группе повышенная концентрация ААТ к ДНК-DS определено только 1 пациентки с гетерозиготными вариантами T/C гена ADRB3, что составило 5% случаев. Установлено, что риск развития невынашивание беременности в случае наличия в геноме вариантного аллеля полиморфизма увеличен в 1,7 раза (OR=1,8).

Ключевые слова: невынашивания беременности, прогнозирование, ген ADRB3, генотипы T/C гена , C/C гена ADRB3.

Odatiy homila tushish xavfini bashorat qilishda ADRB3 genotipi polimorfizmlari assotsiatsiyasini hisobga olgan holda ikki zanjirli denaturatsiyalangan DNK-DSga autoantitanalarni tahlil qilish

D.B. Mirzaxodjayeva, N.N. Mavlyanova

Ambulatoriya va statsionar sharoitda akusher-ginekolog nazorati ostida bo‘lgan 20 yoshdan 40 yoshgacha 79 nafar homilador ayol tekshirildi. Barcha ayollarda klinik, funktsional, molekulyar-genetik tadqiqotlar o‘tkazildi. Tadqiqotlar natijalari shuni ko‘rsatdi-ki, ADRB3 genotipining heterozigot variantlari bo‘lgan NB bilan og‘rigan bemorlar tekshirilgan 20 bemor orasida 12 nafarida DNK-DS ga yuqori AAT darajasini ko‘rsatdi, bu 60 foizni tashkil etdi, mutant C/C genotiplarida esa – 14 bemordan 6 nafarida (42,8 foiz). Nazorat guruhida esa AAT ning DNK-DS ga ortgan konsentratsiyasi faqat ADRB3 genining T/C heterozigotli variantlari bo‘lgan 1 bemorda aniqlangan, bu holatlarning 5 foizni tashkil qiladi (OR=1,8).

Tayanch so‘zlar: Homiladorlik, prognozlash, ADRB3 gen, genotiplar T/C geni, C/C, AAT DNK-DS .

Analysis of autoantibodies to double-stranded denatured DNA-DS taking into account the association of ADRB3 gene genotype polymorphisms in predicting the risk of miscarriage

D. B. Mirzakhodjayeva, N.N. Mavlyanova

The study involved 79 pregnant women aged 20 to 40 years who were under the supervision of an obstetrician-gynecologist on an outpatient and inpatient basis. All pregnant women underwent clinical, functional, molecular genetic studies. The results study of patients with miscarriage with heterozygous variants of the T/C genotypes of the ADRB3 gene among 20 examined individuals, 12 showed high levels of AAT to native DNA-DS, which amounted to 60%, while with mutant C/C genotypes - in 6 out of 14 (42.8%). And in the control group, an increased concentration of AAT to DNA-DS was determined only in 1 patient with heterozygous T/C variants of the ADRB3 gene, which accounted for 5% of cases. (OR=1.8).

Key words: miscarriage, prediction, ADRB3 gene, genotypes of the T/C gene, C/C of the ADRB3 gene.

По данным статистики частота выявляемости НБ составляет в пределах от 9,6% до 25,2% случаев. Клинические наблюдения указывают, что наибольшее частота НБ отмечается в I триместре 51,2-70,1% случаев, во II триместре – 17,8-21,1%, а в III триместре – 6,7 до 30,1%. Ведущую роль в этиологии ранних самопроизвольных выкидышей занимают числовые хромосомные аберрации [Liu F.H., Song J.Y., Shang X.R., Meng X.-R. et al., 2014]. НБ в III триместре является причиной более 50% мертво-рождений, 70-80% ранней неонатальной смертности, 60-70% детской смертности [1,2,3,5,7,9,13,16].

В структуре НБ привычный выкидыш составляет около 24,9% случаев. Согласно отечественным авторам, привычное невынашивание беременности (ПНБ) ранних сроков – это наличие двух и более спонтанных выкидышей до 16 недель, некоторые зарубежные клиницисты до сих пор относят этот термин к трехкратному самопроизвольному прерыванию беременности до 12-й недели [Peng S., Zhu Y., Xu F., Ren X. et al 2011].

В последнее время в зависимости от акушерского анамнеза различают две формы НБ: первичное – когда все беременности заканчивались самопроизвольными выкидышами и вторичное – когда в анамнезе наряду с выкидышами, были и/или медицинские аборты, роды, внематочная беременность [3,5,15-17].

Одной из ведущих причин НБ ранних сроков принято считать генетический фактор. На протяжении последних 50 лет, понятие «генетические причины ЕЕ» включало в себя только наличие хромосомных аберраций (количественных и/или структурных нарушений в хромосомном наборе) как у супругов, с выкидышами в анамнезе, так и у абортусов [Rao K.R., Lal N., Giridharan N.V. 2014]. На современном этапе широко применяются новые высокотехнологичные молекулярные методы диагностики, и понятие «генетика невынашивания беременности» расширило свои границы. НБ может быть обусловлено хромосомными аномалиями, генными мутациями и наличием наследственной предрасположенностью [6,8,9,12].

Генетическим аспектам НБ были посвящены многочисленные научные исследования, где дается значимая оценка генам ферментам ксенобиотиков первой и второй фазы, фолатного обмена (MTRR); факторов свертывания крови, факторов роста (УЕСР) [Нажмутдинова Д.К., Бобоев К.Т., Маялнова Н.Н. 2020]. Однако в литературе отсутствует исследования гена ADRB3, отвечающие за деятельность симпатической нервной системы, а также участвует в предопределении липолиз (разрушение жировых клеток, адипоцитов) и терморегуляцию [4].

Целью наших исследований явилось исследования концентрации аутоантител IgG к двух (анти ds DNA) в зависимости от ассоциации полиморфизма генотипов гена ADRB3 на риск развития не вынашивания беременности.

Материал и методы исследования. Нами обследовано 79 беременных в возрасте от 20 до 40 лет, находившиеся под наблюдением врача акушера-гинеколога в амбулаторных и стационарных условиях. У всех беременных проводились клинические, функциональные, молекулярно-генетические исследования. Контрольную группу оставили 35 беременных с физиологическим течением беременности.

В рамках исследования был проведен генетический анализ образцов биологической крови от 79 пациентов женщин, представленных для определения генотипического полиморфизма гена ADRB3, состоящего из аллелей T/C (rs4994). Выделение ДНК/РНК из всех биологических образцов крови проводили с помощью набора «Рибо-преп» (Интерлабсервис, Россия).

Для выявления полиморфизма генотипа, состоящего из аллелей T/C (rs4994 гена ADRB3, из образцов ДНК были отобраны аллели-специфические праймеры от производителя.

Для генотипирования образцов ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были проведены исследования 79 образцов ДНК. Для этого 96-ячеечный автоматизированный усилитель «Applied Biosystems Veriti» был оптимизирован по следующей программе: начальная денатурация однократно при 180 сек 94°C, 94°C – 10 сек, 64°C – 10 сек, 72°C – 20 секунд в программе мы проделали эти указанные действия 40 раз, чтобы произошла полимеразная цепная реакция. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

Результаты исследования. Молекулярно-генетический анализ изучаемого гена проводилось с учетом аллельных вариантов и генотипов гена ADRB3. Контрольную группу составили женщины без НВ (35 пациенток) (таблица 1).

Результаты исследования аллельных вариантов гена ADRB3 в контрольной группе пациенток без НБ показали одинаковую частоту выявляемости как благоприятного аллеля T и неблагоприятного аллельного варианта C гена ADRB3 – 4,2% случаев (35/70) Анализ частоты встречае-

Таблица 1

Частота распределения аллельных вариантов и полиморфизма гена ADRB3 T/C у беременных с НВ и контрольной здоровой группы беременных

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		T		C		T/T		T/C		C /C	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1.	Основная группа n=44(88)	35	39,7	53	60,2	5	11,4	25	56,8*	14	31,8
2.	Контр. группа n=35 (70)	35	50	35	50	10	28,6	15	42,8	10	28,6

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

Таблица 2

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма T/C (rs4994) гена ADRB3 в основной и контрольной группах беременных

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	Основная группа	Контроль	
Аллель Т	35	35	$\chi2$=1,65 p<0,2; OR=1,51; 95%CI 0,80-2,85
Аллель С	53	35	
Генотип Т/Т	5	10	$\chi2$=3,86 p<0,15; OR=0,32; 95%CI 0,10-1,05
Генотип Т/С	25	15	$\chi2$=3,86 p<0,15; OR=1,75; 95%CI 0,72-4,3)
Генотип С /С	14	10	$\chi2$=3,86 p<0,15; OR=1,17; 95%CI 0,44-3,08

мости 50% случаев соответственно. Тогда как в основной группе беременных с НВ частота благоприятного аллельного варианта Т составило 39,7% (35/88) случаев ($\chi2$=1,65 p<0,2; OR=0,66; 95%CI 0,35-1,24) , тогда как неблагоприятного аллеля С составило – 60,2% (53/88) соответственно. Причем мутантный аллель С в основной группе беременных с НВ в 1,2 раза превышал показателей контрольной группы ($\chi2$=1,65 p<0,2; OR=1,51; 95%CI 0,8-2,85).

Анализ полученных данных указывает на отсутствие ассоциации между мутантным аллелем «С» (rs4994) гена ADRB3 и невынашивания беременности, несмотря на высокое значение отношения шансов (OR= 1,5).

Анализ ассоциации генотипов гена ADRB3 в контрольной группе выявило определение благоприятных генотипов Т/Т – в 28,6% (10/35), тогда как в основной группе данный генотип составлял – 11,4% (5/44) , что в 2,5 раза был ниже по сравнению контрольной группы. ($\chi2$=3,86 p<0,15; OR=0,32; 95%CI 0,10-1,05). Тогда как гетерозиготный генотип Т/С гена ADRB3 в контрольной группе определялся – в 42,8% случаев (15/35), а в основной группе беременных с НБ – 56,8% (25/44), что в 1,3 раза превышал показателей контрольной здоровых пациенток без НВ. ($\chi2$=3,86 p<0,15; OR=1,75; 95%CI 0,72-4,3). А неблагоприятный генотип С/С гена ADRB3 в контрольной группе определялся в 28,6% случаев (10/35). а в основной группе – 31,8% (14/44), что в 1,1 раз превышал показателей контрольной группы ($\chi2$=3,86 p<0,15; OR=1,17; 95%CI 0,44-3,08).

Учитывая тот факт, что в основной группе отмечалось значимая выявляемость ассоциация полиморфизма неблагоприятных генотипов в 1,3 раза больше по сравнению с контрольной группы, полученные данные могут говорить о том, что носительство гетерозиготного генотипа полиморфизма гена ADRB3 может явиться фактором предрасположенности к развитию данной патологии, повышающей ее риск в 1,7 раз (OR=1,75) (таблица 2.)

Сопоставление полученных результатов с клиническим течением беременности показало, что у 21 пациенток основной группы в выявленными мутантными аллельными вариантами С гена ADRB3 отмечали невынашивание беременности в I триместре, что составило 47,7% случаев, а у 10 беременных – во II триместре , что составило 22,7% и в III триместре – у 8 (18,2%) случаев соответственно. Тогда как в группе беременных с благоприятными Т аллелями гена ADRB3 НВ отмечалось у 2 – в I триместре, что составило 4,5% и у 3 – в II триместре, что составило 6,8% случаев соответственно.

Таким образом, результаты молекулярно-генетических исследований показали, что возможную связь неблагоприятного вариантного аллеля «С» полиморфизма rs4994 гена ADRB3, приводящего к замене Т на Cr в положении 4994 аминокислотной последовательности, с развитием невынашивания плода у беременных. Установлено, что

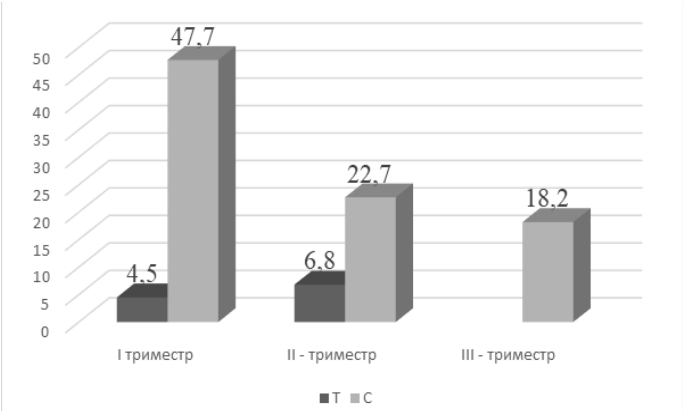


Рис.1. Показатель частоты невынашивания беременности с учетом аллельных вариантов гена ADRB3 (%).

Таблица 3

Показатели концентрации аутоантител IgG к двух (анти ds DNA, пг/мл) в сыворотке крови у беременных в зависимости от ассоциации полиморфизма генотипов гена ADRB3 (абс)

Группы	Основная группа с НБ		Контрольная группа без НБ	
Ген ADRB3	n	n	n	n
	Обследовано	выявлено	обследовано	выявлено
Т/Т	7	1 (14,3%)	6	
Т/С	20	12 (60%)*	20	1 (5%)
С/С	14	6 (42,8%)*	12	

Примечание: * – показатель достоверности по отношению контрольной группе (P <0,05)

риск развития НВ у беременных в случае наличия в геноме вариантного аллеля полиморфизма увеличен в 1,7 раза (OR=1,8).

Полученный результат также указывает на то, что гетерозиготный генотип Т/С полиморфизма rs4994 гена ADRB3 является генетической детерминантой, являющиеся фактором предрасположенности к развитию данной патологии, повышающей ее риск в 1,7 раза (OR=1,8). Полученные данные требует пристального внимания со стороны врачей акушеров-гинекологов.

Согласно исследованиям, в клиническом течении ПНБ особое значение приобретает фоновые заболевания. Клинические исследования показали, что в основной группе беременных с ПНБ гетерозиготными генотипами Т/С и мутантными гомозиготными С/С генотипами ассоциации полиморфизма гена ADRB3 наиболее часто диагностировали анемию различной степени тяжести, что составили 98,2% и 98,6% , ИМТ – в 83,3% случаев, заболевание печени – 38,7% соответственно.

Результаты молекулярно-генетических исследований проанализирована с учетом выявляемости аутоиммунных антител у пациенток с НБ.

Как видно из таблицы, у пациенток с НБ с гетерозиготными вариантами генотипов Т/С гена ADRB3 среди 20 обследованных лиц у 12 выявлено высокие показатели ААТ к нативной ДНК-DS, что составило 60%, тогда как с мутантными генотипами С/С – у 6 из 14 (42,8%). А в контрольной группе повышенная концентрация ААТ к ДНК-DS определено только 1 пациентки с гетерозиготными вариантами Т/С гена ADRB3, что составило 5% случаев.

Анализ данных свидетельствует о том, что у пациенток с НБ с неблагоприятными аллельными С вариантами гена ADRB3 наиболее чаще отмечали высокие показатели ААТ к нативной двухцепочечной ДНК-DS, что свидетельствовало об активности аутоиммунного процесса в организме пациенток с НБ. Полученные данные представляют важное значение в раскрытие механизма развития невынашивания беременности, что является одним из диагностическим критерием для определения аутоиммунного процесса.

Полученные результаты свидетельствует о развитии сопряженного аутоиммунного процесса у беременных с невынашиванием беременности и аутоиммунного процесса, характеризующиеся повышенной выработкой ААТ к нативной двухцепочечной ДНК-DS в 16,6 раз по сравнению с показателями контрольной группы (Р <0,05) и имеют

Таблица 4

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма Т/Cr rs4994 гена ADRB3 в основной группе беременных с НВ

Генотипы	частота генотипов		χ^2	Р
	Наблюдаемая	ожидаемая		
Т/Т	11,4	46,8	0,158	0,37
Т/С	56,8	43,2	0,479	
С/С	31,8	9,9	0,363	
Всего	100,00	100,00	0,0	

Таблица 5

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма Т/С rs4994 гена ADRB3 в контрольной группе пациенток без НВ

Генотипы	частота генотипов		χ^2	Р
	Наблюдаемая	ожидаемая		
Т/Т	28,6	50,2	0,250	0,56
Т/С	42,8	41,3	0,5	
С/С	28,6	8,5	0,250	
Всего	100,00	100,00	0,0	

диагностическое и прогностическое значение в клиническом течении невкнашивания беременности и определение титра ААТ класса G будет способствовать к дальнейшему выбору адекватного лечения.

Согласно литературным данным, популяционная частота встречаемости различных аллельных вариантов и генотипов полиморфных генов могут быть непостоянной величиной, так как находится под влиянием различных динамических факторов, участвующие в создании генетической структуры популяции. При этом важность представляется оценка ожидаемой и наблюдаемой частоты генотипов изучаемых полиморфных генов, потенциально ассоциированных с развитием и патогенезом заболеваний, что можно определить в соответствии распределения *частот равновесию Харди-Вайнберга (ХВ).*

Как следует из таблицы 4, показатели частоты распределения генотипов по РХВ полиморфизма Т/С (rs4994) гена ADRB3 в основной группе беременных показали, что наблюдаемая частота генотипов Т/Т встречалось в 11,4%, гетерозиготные генотипы Т/С – 56,8% и гомозиготные С/С – 31,8% соответственно, тогда как ожидаемая частота генотипов группы Т/Т и гетерозиготные генотипы Т/С – встречали 46,8% и 43,2% соответственно, а гомозиготные С/С – в 9,9% случаев.

Тогда как в группе контроля, наблюдаемая и ожидаемая частота функциональных генотипов Т/Т встречалось в 28,6% и 50,0% случаев соответственно. Наблюдаемый гетерозиготный генотип Т/С встречался 42,8% случаев, а ожидаемая – 41,3%, тогда как частота наблюдаемого гомозиготного мутантного генотипа С/С встречали – в 28,6% случаев, а ожидаемого – 8,5% случаев соответственно (таблица 5).

Сравнительным анализом ожидаемой и наблюдаемой частот генотипов данного полиморфизма выявлено отсутствие статистически значимого отклонения показателей (Р>0,05) во всех исследуемых группах и подгруппах (таблица 5). Данный факт указывает на соответствие наблюдаемой доли генотипов в изучаемых выборках равновесию Харди-Вайнберга.

Анализ показал, что как в контрольной, так и в основной группах с НВ значения ожидаемой и наблюдаемой гетерозиготности исследуемого полиморфизма практически не имели различий. Однако, следует сказать, что в основной группе пациенток с НВ в гомозиготными благоприятными генотипами Т/Т была обнаружена значительная увеличения наблюдаемой гетерозиготности.

Таким образом, данные нашего исследования показали связь аллеля «С» и гетерозиготного генотипа Т/С полиморфизма rs4994 гена ADRB3, с развитием невынашивания беременности. При этом риск формирования патологии при носительстве аллеля «С» и генотипа Т/С увеличивается в 1,5 (OR=1,51) и 1,8 (OR=1,75) раза соответственно.

Выводы:

1. У пациенток с НБ частота благоприятного аллельного варианта Т гена rs4994 гена ADRB3 составило 39,7% (35/88) случаев ($\chi 2$=1,65 p<0,2; OR=0,66; 95%CI 0,35-1,24) , тогда как неблагоприятного аллеля С составило 60,2% (53/88) соответственно. Причем мутантный аллель С в основной группе беременных с НВ в 1,2 раза превышал показателей контрольной группы. ($\chi 2$=1,65 p<0,2; OR=1,51; 95%CI 0,8-2,85).

2. Сопоставление полученных результатов с клиническим течением беременности показали, что у 21 пациенток основной группы в выявленными мутантными аллельными вариантами С гена ADRB3 отмечали невынашивание беременности в I триместре, что составило 47,7% случаев, а у 10 беременных – во II триместре , что составило 22,7% и в III триместре – у 8 (18,2%) случаев соответственно. Тогда как в группе беременных с благоприятными Т аллелями гена ADRB3 НБ отмечалось у 2 в I триместре, что составило 4,5% и у 3 – в II триместре, что составило 6,8% случаев соответственно.

3. У пациенток с НБ с гетерозиготными вариантами генотипов Т/С гена ADRB3 среди 20 обследованных лиц у 12 выявлено высокие показатели ААТ к нативной ДНК-DS, что составило 60%, тогда как с мутантными генотипами С/С – у 6 из 14 (42,8%). А в контрольной группе повышенная концентрация ААТ к ДНК-DS определено только 1 пациентки с гетерозиготными вариантами Т/С гена ADRB3, что составило 5% случаев.

4. Результаты молекулярно-генетических исследования показали связь аллеля «С» и гетерозиготного генотипа Т/С полиморфизма rs4994 гена ADRB3, с развитием невынашивания беременности. При этом риск формирования патологии при носительстве аллеля «С» и генотипа Т/С увеличивается в 1,5 (OR=1,51) и 1,8 (OR=1,75) раза соответственно. Наличие у беременной с НВ диких аллеля и генотипа полиморфизма rs4994 гена ADRB3 играет протекторную роль в отношении формирования НБ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алиева С.А., Хашаева Т.Х. Взаимосвязь циркуляции антифосфолипидных антител и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у пациенток с невынашиванием беременности //Акушерство, гинекология и репродукция. 2014. Т.8. №.4. С.57.

2. Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Пескова Е.В. и др. Региональные особенности полиморфизма генов, ассоциированных с ожирением (rs9939609 гена FTO и Trp64arg гена ADRB3) у населения России // Вопр. питания. 2014. №2.С.35-41.

3. Влияние аутоиммунной патологии на течение беременности и исход родов / А.Ю. Щербаков, А.Я. Бердиков, В.Ю. Щербаков, Е.А. Новикова // Международный медицинский журнал. 2007. Т.13, №1. С.95-98/

4. Мавлянова Н.Н., Нажмутдинова Д.К., Бобоев К.Т. К вопросу детоксикации ксенобиотиков в формировании синдрома потери плода // Журнал теоретической клинической медицины. Ташкент. 2017, №6, С.76-79.

5. Cheung W.W., Peizhong M. Recent advances in obesity: genetics and beyond // International Scholarly Research Network ISRN Endocrinology. 2012. Article ID 536905. doi:10.5402/2012/536905.

6. Herrera B.M., Lindgren C.M. The genetics of obesity // Curr. Diab. Rep. 2010. Vol. 10. P. 498-505.

7. Rao K.R., Lal N., Giridharan N.V. Genetic and epigenetic approach to human obesity // Indian J. Med. Res. 2014. Vol. 140, №5. P. 589-603.

8. Harbron J., Merwe L., Zaahl M.G., Kotze J. et al. Fat mass and obesity-associated (FTO) gene polymorphisms are associated with physical activity, food intake, eating behaviors, psychological health, and modeled change in body mass index in overweight/obese caucasian adults // Nutrients. 2014. Vol. 6. P.31303152.

9. Hinney A., Nguye T.T., Schera A., Friedel S. et al. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants // PLoS One. 2007. Vol. 2, №12. P. 1-5.

10. Hubacek J.A., Pikhat A., Peasey A., Bobak M. FTO variant, energy intake, physical activity and basal metabolic rate in Caucasians. The HAPIEE study // Physiol. Res. 2011. Vol. 60, №1. P. 175-183.

11. Sitek A., Rosset I., Strapagiel D., Majewska M. et al. Association of FTO gene with obesity in Polish schoolchildren // Anthropol. Rev.2014. Vol. 77, №1. P. 33-44.

12. Jia G.,Yang S.,Yang C., Jiana X., et al. Oxidative demethylation of 3-methylthymine and 3-methyluracil in single-stranded DNA and RNA by mouse and human FTO // FEBS Lett. 2008. Vol. 582, №23. P. 3313-3319.

13. Tanofsky-Kraff M., Han J.C., Anandalingam K., Shomaker L.B. et al. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating // Am. J. Clin. Nutr. 2009. Vol. 90. P. 1483-1488.

14. Clement K., Vaisse K., Manning B. Manning B.S. et al. Adrenergic Receptor and an increased Capacity to Gain Weight in Patients with Morbid Obesity // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. P. 352-354.

15. Liu F.H., Song J.Y., Shang X.R., Meng X.-R. et al. The gene-gene interaction of INSIG-SCAP-SREBP pathway on the risk of obesity in Chinese children // BioMed Res. Int. 2014. Article ID 538564. doi: 10.1155/2014/538564.

16. Wang M.H., Li J., Yeung V.S., Zee B.C.Y. et al. Four pairs of gene-gene interactions associated with increased risk for type 2 diabetes

17. Najmutdinova D.K and Boboev K.T. Mavlyanova N.N/ The role of xenobiotic enzyme genes in predicting fetal loss syndrome in Uzbekistan/ Human Genomics and genomic medicine journal volume 13, page 33-34.2019 y.

ВОЗМОЖНОСТИ АНАЛИЗА ЧАСТОТЫ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ В РОДОВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Ж.Е. Пахомова[1], С.О. Муминов[2], З.А. Исламова[2]

1 - Ташкентская медицинская академия,

2 - Городской родильный комплекс 6, Ташкент, Узбекистан

По итогам внедрения классификации Робсона (КР) в нашей стране мы провели анализ своей работы при выполнении операции КС. Нами был проведен клинико-статистический анализ 7532 историй родов родоразрешенных путем КС в ГРК №6 за 2019-2022 гг. Для анализа проведения КС в лечебном учреждении мы использовали КР, которая состоит из 10 групп. В динамике наблюдения установлено, что во 2-й группе увеличилась частота КС до 13,5%. Резервом для снижения частоты КС можно считать: индивидуальный подход к родоразрешению после ВРТ, при тазовом предлежании, обоснованное и правильное проведение индукции родов, качественная оценка состояния плода в родах, качественный антенатальный уход.

Ключевые слова: кесарево сечение, классификация Робсона, частота осложнений.

Tug‘ruq muassasalarida kesarcha kesish operatsitasini tahlil qilish imkoniyatlari

J.E. Paxomova, S.O. Mo‘minov, Z.A. Islamova

Mamlakatimizda Robson tasnifini (RT) joriy etish natijalariga ko‘ra biz kesarcha kesish (KK) operatsiyasini bajarish bo‘yicha ishimizni tahlil qildik. Biz 2019-yildan 2022-yilgacha 6-shahar tug‘ruq kompleksida 7532 ta KK opetastiyasi o‘tkazilgan tug‘ilish tarixini klinik va statistik tahlil qildik. Ushbu muassasada kesarcha kesichni tahlil qilish uchun biz 10 guruhli RT dan foydalandik. Kuzatish dinamikasida 2-guruhda KK chastotasi 13,5 foizgacha ko‘tarilganligi aniqlandi. Tibbiy muassasada KK chastotasini kamaytirish uchun zaxira quyidalar: homila chanoq bilan kelishida individual yondashuv, tug‘ruq induksiyasini oqilona va to‘g‘ri bajarish, tug‘ruqdagi homila holatini sifatli baholash, homiladorlikni sifatli parvarishini olib borish.

Tayanch so‘zlar: kesarcha kesish, Robson tasnifi, asoratlar chastotasi.

Possibilities of caesarean section frequency analysis in maternity institutions

J.E. Pakhomova, S.O. Muminov, Z.A. Islamova

Based on the results of the implementation of the Robson classification (RC) in our country, we conducted an analysis of our work when performing the CS operation. We conducted a clinical and statistical analysis of 7532 birth histories after CS surgery Maternity unit N 6 for 2019-2022 years. To analyze the CS, we used a RC, which consists of 10 groups. In the dynamics of observation, it was found that in the 2nd group the frequency of CS increased to 13.5%. Conclusions. A reserve for reducing the frequency of CS in a medical institution could be considered: an individual approach to pregnancy after High reproductive technology, with pelvic presentation, reasonable and correct induction of labor, a qualitative assessment of the fetal condition in childbirth, high-quality antenatal care.

Keywords: caesarean section, Robson classification, frequency of complications.

Кесарево сечение является самой распространенной операцией в акушерской практике. Цель этой операции – сохранение здоровья матери и ее ребенка и сделать родоразрешение безопасным [4,6]. Известные данные в литературе о частоте высокой септических осложнений после родоразрешения путем операции кесарево сечение (КС), диктуют необходимость установления правильных показаний для проведения КС. После операции КС остается рубец на матке, который больше чем у половины женщин, является несостоятельным, что не дает возможность впоследствии родить этой женщине самостоятельно.

Известны факты гистопатического разрыва матки по рубцу, что делает ситуацию родоразрешения экстремальной, сопровождающейся массивной кровопотерей, травматизмом соседних органов. Последствия таких ситуаций бывают фатальными или приводят женщин к инвалидизации. Еще одним из опасных осложнений после операции КС является вращение плаценты по рубцу. Частота которого многократно увеличивается при последующих операциях КС. Частота вращение плаценты по данным ВОЗ (2015) у женщин с рубцом на матке значительно возросла с 1/30 000 в 1950-х годах до 2/1000 к 2000-м годам и до 3/1000 в настоящее время. Массивная кровопотеря и геморрагический шок в акушерстве являются основной причиной материнской смертности в мире и занимают до 25% в её структуре [7].

В качестве эффективного инструмента для оценки правильности выполнения операции КС, мониторинга и повышения качества оказания медицинской помощи при родоразрешении ВОЗ (2015) и Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO, 2016) рекомендуют использовать классификацию кесарева сечения по Робсону [1,5,7].

Классификация была предложена М. Робсоном в 2001 г. для оценки работы акушерских стационаров. В настоящее время классификация Робсона (КР) нашла широкое применение во многих стационарах мира. В нашей стране КР применяется во многих акушерских стационарах нашей страны с 2018-2019 гг. Использование этой классификации обеспечивает возможность оценить работу каждого акушерского стационара по правильности выполнения, адекватности частоты КС и качеству оказания медицинской помощи в данном лечебном учреждении. На основании этого анализа можно разработать мероприятия по оптимизации выполнения операции КС в данном лечебном учреждении. Снижение частоты необоснованных операций КС – это основная задача использования КР [2,3].

По итогам внедрения КР в нашей стране мы провели анализ своей работы при выполнении операции КС. В связи с чем, целью нашей работы была оценка эффективности и целесообразности использования классификации Робсона при выполнении операции кесарево сечение в клинической практике.

Материал и методы исследования. Нами был проведен клинико-статистический анализ 7532 историй родов родоразрешенных путем операции КС по ГРК №6 за 2019-2022

гг.

Условно весь материал мы разделили на 2 группы. 1-я группа – истории родов с 2019 по 2020 гг.; 2-я группа – истории родов с 2021-2022 гг. Деление материала было обосновано тем, что частота КС в лечебном учреждении постоянно увеличивается, а изменились ли показания к этой операции с течением времени. В качестве инструменты для анализа проведения КС в лечебном учреждении мы использовали КР, которая состоит из 10 групп. КР предусматривает отнесение конкретного случая родоразрешения к одной из 10 групп. По результатам анализа можно определить группу рожениц, которая вносит наибольший и наименьший вклад в частоту КС. Учитываются простые акушерские данные: паритет, гестационный срок, метод предыдущего родоразрешения, начало родов, предлежание плода и количество плодов. По итогам применения КР можно не только оценить частоту КС, но и определить уровень перинатальной заболеваемости и смертности в группах [2,3]. Клинико-статистический анализ в ГРК 6 проводился один раз в шесть месяцев, а также по итогам года.

Результаты и их обсуждение. Частота КС по ГРК №6 составила в 2019 г. –1831 (28,4%); в 2020 г. – 1538 (26,0%); в 2021 г. – 1963 (31,2%) и в 2022 г. –2274 (33,1%).

Так в 1-й группе частота КС составила 27,3% (3369), во 2-й группе – 32,2% (4237). Как видно из таблицы, наибольшую частоту КС составляет группа- повторнородящие с рубцом на матке, сроком ≥37 нед, одноплодная беременность, головное предлежание (98,5-98,2%), также группы: первородящие, одноплодная беременность, тазовое предлежание (89,6-90,2%); роженицы с одноплодной беременностью при поперечном/косом положении плода, включая женщин с рубцом на матке (96,3-89,5%); повторнородящие, без рубца на матке, с гестационным сроком ≥37 нед, одноплодная беременность, головное предлежание, индуцированные роды или плановое КС (76,8-78,7%), как в 1-й, так и во 2-й группе рожениц.

В динамике наблюдения установлено, что во 2-й группе увеличилась частота КС у первородящих при сроке ≥37 недель, одноплодной беременностью, головном предлежании, спонтанных родах до 13,5% (группа 1); у повторнородящих, одноплодной беременностью, тазовом предлежании, в том числе с рубцом на матке до 78,7% (группа 7); у рожениц с одноплодной беременностью, головным предлежанием, сроком ≤36 недель, включая женщин с рубцом на матке до 52,9% (группа 9).

В 2021-2022 гг. увеличение частоты КС в 1-й группе рожениц, согласно КР, связано с преобладанием в этой группе возрастных первородящих, беременных с отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом, женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий ВРТ) и дистрессом плода в родах.

В 7-й группе это повышение связано с увеличением числа первородящих и возрастных женщин с тазовым предлежанием, а также категорический отказ женщин от самостоятельных родах при тазом предлежании плода.

В 10-й группе увеличение частоты КС обусловлено увеличением числа синдрома ограничения роста плода (СОРП), фето-плацентарной недостаточности (ФПН), прогрессиро-

Таблица 1

Клинико-статистический анализ кесарева сечения по классификации Робсона по ГРК №6 г. Ташкента (за 2019-2022 гг.)

№	Группы рожениц	1-я группа		2-я группа	
		КС в группе (%)	КС ко всем родам (%)	КС в группе (%)	КС ко всем родам (%)
1	Первородящие со сроком ≥37 недель, одноплодная бер-ть, головное предлежание, спонтанные роды	11,8	2,9	13,5	3,3
2	Первородящие с гестационным сроком ≥37 недель, одноплодная бер-ть, головное предлежание, индуц, роды или плановое КС	43,05	3,0	33,5	3,4
3	Повторнородящие, без рубца на матке, с гестационным сроком ≥37 нед, одноплодная бер-ть, головное предлежание, спонтанные роды	2,8	1,2	7,5	2,5
4	Повторнородящие, без рубца на матке, с гестационным сроком ≥37 нед, одноплодная бер-ть, головное предлежание, индуц. роды или плановое КС	54,3	3,2	48,4	3,6
5	Повторнородящие с рубцом на матке, сроком ≥37 нед, одноплодная беременность, головное предлежание	98,5	12,5	98,2	12,0
6	Первородящие, одноплодная бер-ть, тазовое предлежание	89,6	1,1	90,2	1,0
7	Повторнородящие, одноплодная бер-ть, тазовое предлежание, в том числе с рубцом на матке	76,8	0,7	78,7	1,3
8	Женщины с многоплодной бер-тью, в том числе с рубцом на матке	71,1	0,5	61,3	0,8
9	Все женщины с одноплодной бер-тью при поперечном или косом положении плода, включая женщин с рубцом на матке	96,3	0,5	89,5	0,4
10	Все женщины с одноплодной бер-тью, головное предлежание, с сроком ≤36 недель, включая женщин с рубцом на матке	37,6	1,1	52,9	1,9

ванием внутриутробной гипоксии в родах, гипертензивными состояниями у рожениц, преждевременным разрывом плодных оболочек на фоне «незрелой» шейки матки.

Также установлено, что снижение частоты КС в 2021-2022 гг. (2-я группа) имеет место у повторнородящих с рубцом на матке, сроком ≥37 нед, одноплодной беременностью, головным предлежанием до 98,2% (группа 5); у рожениц с одноплодной беременностью при поперечном/косом положении плода, включая женщин с рубцом на матке до 89,5% (группа 9).

Снижение частоты КС в 5 группе связано с тем, что большее число рожениц с рубцом на матке после КС допускаются до самостоятельных родов. Так как в настоящее время имеется качественных шовный материал, усовершенствована оперативная техника операции КС, во всех акушерских стационарах имеется хорошо подготовленный медицинский персонал.

В 9-й группе уменьшение частоты КС связано с тем, что уменьшилось числа рожениц с косым/поперечным положением плода и рубцом на матке, а также снизилось количество часто и многорожавших рожениц с перерастянутым брюшным прессом и стенкой матки.

Выводы. Резервом для снижения частоты КС в лечебном учреждении можно считать: индивидуальный подход к родоразрешению после ВРТ, при тазовом предлежании, обоснованное и правильное проведение индукции родов, качественная оценка состояния плода в родах, качественный антенатальный уход.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Кесарево сечение должно выполняться только при наличии медицинских показаний. Всемирная организация здравоохранения (10 апреля 2015 г.) [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/caesarean-sections/ru.

2. Национальное клиническое руководство по внедрению классификации Робсона. Приказ МЗ РУз №245 от 07.10.2021. Ташкент; 2022, 51 с.

3. Рудзевич А.Ю., Тлашадзе Р.Р., Попкова Л.А. Анализ частоты кесарева сечения по методу Робсона в родильном доме 2-го уровня. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2021; 8:16-20.

4. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. PLoS One. 2016;11(2):e0148343. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148343

5. FIGO Working Group On Challenges In Care Of Mothers And Infants During Labour And Delivery. Best practice advice on the 10-Group Classification System for cesarean deliveries. Int J Gynaecol Obstet. 2016;135(2):232-233. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2016.08.001

6. Souza JP, Gülmezoglu A, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Carroli G. et al. Caesarean section without medical indications is associated with an increased risk of adverse short-term maternal outcomes: the 2004-2008 WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health. 2020; 42(6): 757-765. https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.09.009

7. World Health Organization. WHO Statement on Caesarean Section Rates. WHO/RHR/15.02; 2015.

8. Caesarean section should only be performed, if there is a medical indication. World Health Organization (April 10, 2015) [Electronic resource]. URL: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/caesarean-sections/en.

9. National clinical guidelines for the implementation of the Robson classification. Order of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 245 of 07.10.2021. Tashkent; 2022.51 p.

10. Rudzevich A.Yu., Tlashadze R.R., Popkova L.A. Analysis of the frequency of caesarean section according to the Robson method in the 2nd level maternity hospital. International Journal of Applied and Basic Research. 2021; 8:16-20.

11. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. PLoS One. 2016;11(2):e0148343. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148343

12. FIGO Working Group On Challenges In Care Of Mothers And Infants During Labour And Delivery. Best practice advice on the 10-Group Classification System for cesarean deliveries. Int J Gynaecol Obstet. 2016;135(2):232-233. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2016.08.001

13. Souza JP, Gülmezoglu A, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Carroli G. et al. Caesarean section without medical indications is associated with an increased risk of adverse short-term maternal outcomes: the 2004-2008 WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health. 2020; 42(6): 757-765. https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.09.009

14. World Health Organization. WHO Statement on Caesarean Section Rates. WHO/RHR/15.02; 2015.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПСОРИАЗА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

А.Б. Рахматов, Ж.С. Медетова

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

В данной статье приводятся клинические особенности псориаза у больных с наличием метаболического синдрома и методы их лечения.

Ключевые слова: псориаз, диагностика, клиника, метаболический синдром, лечение, прогноз.

Metabolik sendromli bemorlarda psoriazning o‘ziga xos klinik xususiyatlari

A.B. Raxmatov, J.S. Medetova

Ushbu maqolada Metabolik sendromli bemorlarda psoriazning o‘ziga xos klinik xususiyatlari va uni davolash usullari keltirib o‘tilgan.

Tayanch so‘zlar: psoriaz, diagnostika, klinika, metabolik sindromi, davolash, prognoz.

Influence of the metabolic syndrome in the course of psoriatic process

A.B. Rakhmatov, J.S. Medetova

Includes clinical features of psoriasis in patients with metabolic syndrome and methods of treatment.

Key words: psoriasis, diagnosis, clinical manifestation, metabolic syndrome, treatment, prognosis.

Псориаз рассматривается как хроническое, иммуноассоциированное, мультифакториальное заболевание, занимающее одно из ведущих мест среди всей дерматологической патологии [2,7,14]. Неуклонный рост заболеваемости псориазом с тяжелым рецидивирующим течением, манифестацией дерматоза в детском возрасте определяют актуальность проблемы [14]. В воспалительный процесс при псориазе вовлекаются различные органы и системы организма (иммунная, сердечно-сосудистая, опорно-двигательная с развитием псориатического артрита) [2,9,10,14,35,37]. Понятие «псориатическая болезнь» отражает системность патологических проявлений у больных указанным дерматозом. У большинства больных псориазом выявляются признаки метаболического синдрома, который способен влиять не только на клинические проявления, но и эффективность проводимой терапии и развитие резистентности, что значительно ухудшает качество жизни пациентов [6,8,21,23,29].

Необходимо указать, что у больных псориазом имеются все признаки хронического воспаления, которое способно приводить к метаболическим нарушениям, т.е. развитию метаболического синдрома, который может выражаться в виде сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, инсульт) [3,5,12,13,28,30].

Метаболический синдром – сочетание различных метаболических нарушений и/или заболеваний, вызывающих раннее развитие атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений. Термин «метаболический синдром» был введен еще в 1923 году E. Kylin, когда у одного пациента была выявлена артериальная гипертензия, гипергликемия и гиперурикемия [25]. Согласно протоколам Международной диабетической федерации (IDF) от 2005 года, в понятие метаболического синдрома включаются: абдоминальное ожирение, гипертоническая болезнь, ИБС, дислипидемия, гиперинсулинемия [18]. Следует указать, что в основе метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность (снижение действия инсулина, направленного на стимуляцию утилизации глюкозы тканями при нормальной концентрации инсулина) с последующим компенсаторным увеличением уровня инсулина в крови (гиперинсулинемия), что вызывает повышение артериального давления за счет повышения активности симпатической нервной системы, гиперволемии, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, сужающих просвет последних, повышения чувствительности сосудов к действию вазоконстрикторов, а также дисфункции эндотелия [14,30,31]. В доступной литературе имеются данные о значительном повышении частоты сахарного диабета у больных псориазом с одной стороны и с другой – среди больных сахарным диабетом частота псориаза составляет около 10%, хотя в популяции лишь в 1% случаев [23,31].

Следует отметить, что у больных, имеющих метаболический синдром, могут поражаться так называемые «органы-мишени», как сердце, почки, периферические и коронарные сосуды, сосуды глазного дня и, естественно, кожные покровы [7,14,24].

В настоящее время предлагается концепция, согласно которой при метаболическом синдроме формируются цитокинзависимые патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования таких заболеваний, как гипертоническая болезнь, ИБС, псориаз, артриты, болезнь Крона и другие [14,19,27]. Нужно отметить, что цитокины имеют важное значение в развитии метаболического синдрома, включая и псориаза. Диапазон влияния цитокинов на метаболизм веществ в целом весьма широк, начиная с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, до дифференцировки и созревания Т- и В-лимфоцитов, индуцирования генов различных белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, гаптоглобин, фибриноген и др.). В частности, у больных псориазом образуются хронические бляшки, характеризующиеся внутриэпидермальными СД8+ Е-клетками и нейтрофилами, что и являются ключевыми воспалительными явлениями, которые приводят к утончению эпидермиса, сосудистым изменениям и гиперплазии кератиноцитов [32].

Наличие метаболического синдрома у больных псориазом создает определенные сложности в диагностике и, самое главное, в лечении таких пациентов, когда применяемое средство или методика лечения должна обеспечивать коррекцию многих патогенетических звеньев рассматриваемого дерматоза [16,26,36,38].

В доступной литературе имеются единичные данные по

изучению метаболического синдрома у больных псориазом. Так, в исследованиях Д. Кауд [7] при обследовании 125 больных псориазом в возрасте 43-65 лет метаболический синдром был установлен в 80,3% случаев. Было указано, что наличие метаболического синдрома приводит к учащению тяжелых форм псориаза, особенно псориатического артрита [2,22].

При многих кожных заболеваниях могут наблюдаться нарушения липидного обмена, в частности, при псориазе, которые должны учитываться при проведении соответствующей терапии [20]. Ранее было отмечено, что у больных псориазом в большинстве случаев отмечается повышенное содержание холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности, что являлось свидетельством атерогенности при данном дерматозе. Дислипидемия диагностируется при нарушениях соотношений в плазме крови одного или нескольких классов липопротеидов, при этом их общее содержание могло быть нормальным или повышенным [15,17].

В связи с этим будет уместно напомнить о статинах, которые широко используются при лечении сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности, при явлениях дислипидемии [14,19]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) вносят наибольший (60%) вклад в смертность от неинфекционных заболеваний, при этом около 40% всех смертей приходится на возраст от 25 до 65 лет. Как правило, в основе большинства ССЗ, таких как ИБС, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, заболеваний периферических артерий, лежит атеросклероз, одним из ведущих факторов развития которого являются нарушения липидного обмена [11,34].

Имеется опыт применения симвастатина при вульгарном псориазе [20], где указываются новые свойства статинов, как иммуномодулирующий и противовоспалительный. Было отмечено, что статины способны уменьшать выраженность воспаления, изменять активность хелперных Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов II типа (Th2) [4].

Под наблюдением находилось 104 больных (мужчин – 62, женщин – 42) псориазом в возрасте от 20 до 55 лет и давностью заболевания от 1 до 25 лет. Все больные обратились в диспансерное отделение Каракалпакского филиала РСНПМЦДВиК МЗ РУз. Обследование пациентов и характер кожных проявлений позволил выделить следующие клинические формы псориаза: вульгарная – у 49 (47,1%), экссудативная – у 13 (12,5%), артропатическая – у 34 (32,7%), эритродермическая – у 8 (7,7%) пациентов.

Всем больным были проведены общеклинические исследования, липидограмма, уровень С-реактивного белка, цитокины (ИЛ-4, ИЛ-17, ФНО-α), а также консультации ревматолога (наличие суставного синдрома), кардиолога (ЭКГ, А/Д), эндокринолога (наличие манифестного или латентного сахарного диабета).

У больных с вульгарной формой псориаза высыпания характеризовались папулезными, но чаще крупно-бляшечными элементами, располагающиеся практически по всему кожному покрову, причем у 32 из 49 больных отмечался интенсивный зуд кожи. Больные с вульгарной формой псориаза длительное время используют разнообразные наружные кортикостероидные мази и кремы, причем обрабатываются любые участки кожного покрова. Следует указать, что у большинства больных обычное лечение не оказывало необходимого эффекта, что приводило в некоторых случаях к необоснованному применению инъекционных системных кортикостероидных препаратов (дипроспан).

У больных с экссудативной формой псориаза высыпания характеризовались особой локализацией в области крупных складок кожи и волосистой части головы. Наличие плотных корок позволяло выделить именно экссудативную форму дерматоза. У 9 из 13 больных экссудативной формой псориаза при обследовании были установлены латентный и манифестный сахарный диабет II типа. Любое повышение содержания сахара в крови пациенты ощущали усилением субъективных ощущений (зуд).

У 34 из 104 (32,7%) были установлены клинические проявления псориатического артрита. Следует указать, что псориатический артрит является клинически гетерогенным заболеванием, когда среди его клинических форм выделяют периферический артрит, энтезит, дактилит и спондилит. Периферический артрит является наиболее распространенной формой псориатического артрита, при которой в 80% случаев кожные проявления псориаза предшествуют развитию псориатического артрита. В патологический процесс вовлекаются как единичные суставы, так и целые группы. В клинической картине периферического артрита преобладают такие симптомы, как боль, припухлость сустава с ограничением его подвижности. Дактилит или осевое поражение суставов пальца в сочетании с воспалением сухожилий относится к наиболее типичным и ранним клиническим признакам псориатического артрита. Дактилит наблюдался 12 пациентов и протекал в виде острого воспаления сухожилий сгибателей и/или разгибателей и межфаланговых суставов пальцев с формированием осевого артрита, который сопровождался синюшно-багровым окрашиванием кожи и резкой болезненностью при движении. Следующим проявлением псориатического артрита являлись энтезиты, ранние проявления воспалительного процесса, которые были установлены у 19 пациентов. Энтезиты проявляются болью, затруднением движения и припухлостью в области энтезисов (точка прикрепления сухожилия к костям). Наиболее часто они определялись на нижних конечностях, при этом воспалительный процесс протекает в области ахиллова сухожилия и пяточной кости. Проявления в виде спондилита (серонегативный) были установлены у 16 больных с псориатическим артритом, который сочетался с периферическим артритом. Основным клиническим симптомом спондилита являлась боль, в том числе при пальпации остистых отростков, скованность (преимущественно в утреннее время), снижение экскурсии грудной клетки, которое проявляется в виде болезненных ощущений при дыхании. Следует указать, что «золотым стандартом» в постановке диагноза псориатического артрита являются критерии CASPAR [33], которые позволяют диагностировать псориатический артрит на ранних стадиях воспалительного процесса и даже при отсутствии псориатического поражения кожи.

При эритродермической форме псориаза (8 пациентов) практически все больные находились на системной кортикостероидной терапии с наличием клинических проявлений осложнений данного лечения. У всех больных было установлено ожирение, повышение артериального давления и приступы стенокардии (ЭКГ, консультация кардиолога). Больных беспокоил мучительный зуд кожи и обильное мелко-пластинчатое шелушение.

Коморбидную патологию также можно рассматривать в качестве риска развития тяжелых форм псориатиче-

ского процесса. Среди 104 больных псориазом были выявлены следующие сопутствующие заболевания: ожирение – у 45 (43,3%), гипертоническая болезнь – у 28 (26,9%), ИБС – у 18 (17,3%), сахарный диабет – у 13 (12,5%). Ожирение предшествует развитию псориаза и является признанным независимым фактором риска [6,10,17,24]. В отличие от этого ассоциации между псориазом и другими сопутствующими заболеваниями имеют менее убедительные доказательства. Однако взятые вместе независимо от того, являются ли сопутствующие заболевания причинно-связанными с развитием псориаза, эти состояния часто предшествуют диагностике и могут быть использованы для разработки моделей прогнозирования. Между тем, поскольку сопутствующие заболевания часто влияют на принятие решений о лечении, крайне важно выбрать препараты, которые не только улучшают симптомы псориаза, но также показаны при сопутствующих заболеваниях.

В зависимости от метода терапии больные были разделены на II сопоставимые по полу, возрасту, клиническим проявлениям, группы: I группа (60 больных) получала стандартное лечение; II группа (44 больных) – дополнительно принимала розувастатин в суточной дозировке 20-40 мг в течение 3 месяцев [1]. Следует указать, что каждая форма псориатического процесса имеет свои особенности разрешения патологических высыпаний. Так, при обычной форме усиливаются процессы шелушения и образование псевдоатрофических ободков Воронова, указывающих на регресс высыпаний. При экссудативной форме псориаза происходит рассасывание бляшечных элементов, их уплощение, но образование псевдоатрофического ободка Воронова менее выражено. У больных псориатическим артритом в первую очередь регрессируют кожные проявления псориаза, а затем уже постепенно уменьшается выраженность проявлений суставного синдрома, в большей степени явлений артралгий, нежели артропатий мелких межфаланговых суставов. Естественно, что розувастатин не является генно-инженерным биологическим препаратом, особенно блокирующим интерлейкин-17, но положительная динамика со стороны изученных показателей липидного обмена, иммунного и цитокинового статуса, подтверждает влияние данного статина на выраженность метаболического синдрома, что положительно сказывается практически на всех проявлениях псориатического процесса.

Таким образом, течение псориатического процесса сопровождается метаболическими нарушениями, которые значительно осложняют течение дерматоза, приводя к развитию тяжелых форм (локализация высыпаний на волосистой части головы, на коже ладоней и подошв и др.) и создают определенные сложности при проведении лечебно-профилактических мероприятий. Использование современных статинов, позволяющих влиять не только на показатели липидного обмена, но и снижать экспрессию провоспалительных цитокинов, т.е. уменьшать выраженность метаболического синдрома. Использование статинов имеет определенное преимущество по сравнению с другими препаратами, например, кортикостероидными и цитостатическими, которые наоборот, ухудшают течение псориатического процесса. Проводимая коррекция метаболического синдрома положительно сказывается на течении всех формах псориаза.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Амосова Е.Н. Статины – от эффективности к безопасности: фокус на розувастатин. Серце і судини. 2008;1:94-104.

2. Бадокин В.В. Псориатический артрит: клиника, диагностика и лечение. //Автореф. дисс. д-ра мед.наук. Москва. 2003. 38 с.

3. Баньковский Б.Н. Современные принципы терапии лиц с метаболическим синдромом. Medicus Amicus. 2005;5:18-24.

4. Беленков Ю.Н., Сергиенко И.В., Лякишев А.А., Кухарчук В.В. Статины в современной кардиологической практике. Москва. 2010. 433 с.

5. Дмитрук В.С., Зуев А.В., Солятова В.М., Стрига А.В. Изучение липидного спектра кожи у больных псориазом. Клиническая дерматология и венерология. 2011;2:25-27.

6. Емченко Я.А., Ищейкин К.Е., Кайдашев И.П., Гайдучок И.Г. Пиоглитазон в лечении больных с коморбидностью псориатической болезни и алиментарного ожирения. Укр. журн. дерматол. венерол. косметол. 2021;80(1):7-14.

7. Кауд Д. Псориаз и метаболический синдром как факторы взаимного отягощения дисбаланса эндокринной, иммунной систем и цитокинового гомеостаза. Перспективные направления болезньмодифицирующей терапии псориаза. Украинский журнал дерматол. венерол. косметол. 2013;49(2):92-97.

8. Копытова Т.В., Химкина Л.Н., Добротина Н.А., Пантелеева Г.А. Особенности метаболических нарушений при хронических распространенных тяжело-протекающих дерматозах различного генеза (псориаз, атопический дерматит, пузырчатка). Росс. журн. кож. вен. бол. 2012;1:30-34.

9. Круглова Л.С., Львов А.Н., Пушкина А.В. Риски и предикторы развития псориатического артрита при псориазе и вопросы раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(3):289-296.

10. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Топычканова Е.П. Системная воспалительная реакция и явления дислипидемии при псориазе. Фундаментальные исследования. 2013;9:188-194.

11. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Колтунов И.Е. Необходимые условия для профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9:4-9.

12. Попова И.Б., Дудченко Н.А., Артеменко А.Ф. Некоторые аспекты влияния метаболического синдрома у больных псориазом. Укр. журн. дерматол. венерол. косметол. 2013;2:48-55.

13. Рахматов А.Б., Мордовцев В.Н. Псориаз и секреция инсулина. Вестн. дерматол. 1985;7:7-10.

14. Рахматов А.Б. Псориатическая болезнь. Ташкент. 2019. 237 с.

15. Рахматов А.Б. Комплексная терапия больных псориазом. Методические рекомендации. Ташкент. 2020. 20 с.

16. Рахматов А.Б. Оптимизация лечения больных псориазом. Методические рекомендации. Ташкент. 2022. 20 с.

17. Российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза». Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004;2:1-35.

18. Химкина Л.Н., Добротина Н.А., Копытова Т.В., Пантелеева Г.А. Метаболические изменения у больных распространенными хроническими дерматозами в процессе длительных динамических наблюдений. Клиническая дерматология и венерология. 2012;4:16-21.

19. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва: Медиа Медика. 2004. 168 с.

20. Ширинский И.В.,Баровская Н.А., Леонова М.И., Кожевников В.С. Опыт применения симвастатина при вульгарном псориазе. Вестн. дерматол. 2009;5:88-92.

21. De Brandt E, Hillary T. Comorbid psoriasis and metabolic syndrome: clinical implications and optimal management. Psoriasis

(Auckl). 2022;12:113-126.

22. Gladman DD. Psoriatic arthritis. Oxford textbook of rheumatology /eds. P.J.Maddison, D.A.Isenberg, P.Woo. New-York: Oxford University Press.1998. 1071-1084.

23. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. J Amer Acad Dermatol. 1995;32:982-986.

24. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch Inter Med. 1989;149:1514-1520.

25. Kylin E. Studien uber das Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamie syndrome. Zentralbl Inn Med. 1923;44:105-127.

26. Merola JF, Kavanaugh A, Lebwohl MG, Gniadecki R. Clinical efficacy and safety of psoriasis treanment in patients with concomitant metabolic syndrome: a narrative review. Dermatol Ther (Heidelb). 2022;12(10):2201-2216.

27. Naitoh Y, Fucata J, Tominaga T. Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotropic hormone in conscious, freely-moving rats. Biochem Biophys Res Commun. 1994;155:1459-1463.

28. Pannu S, Rosmarin D. Psoriasis in patients with metabolic syndrome or type 2 diabetes mellitus. Treatment challenges. Amer J Clin Dermatol. 2021;22(3):293-300.

29. Peralta C, Hamid P, Batool H, Al Achkar Z. Psoriasis and metabolic syndrome: comorbidities and environmental and therapeutic implications. Cureus. 2019;11(12):e6369.

30. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:595-607.

31. Romano G, Moretti G, Di Benedetto A. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. Diabetes Res Clin Pract. 1998;39:101-106.

32. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. Arch Dermatol Res. 2006;298(7):321-328.

33. Taylor W, Gladmann D, Helliwell P. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthr Rheum. 2006;54(8):2665-2673.

34. Tonkin A. The metabolic syndrome – a growing problem. Europ Heart J. 2004;6(Suppl A):37-42.

35. Toussirot E, Gallais-Serezal I, Aubin F. The cardiometabolic conditions of psoriasis disease. Front Immunol. 2022;13:970371.

36. Trovato E, Rubegni P, Prignano F. Place in therapy of anti-IL-17 and 23 in psoriasis according to the severity of comorbidities: a focus on cardiovascular disease and metabolic syndrome. Expert Opin Biol Ther. 2022;22(12):1443-1448.

37. Urruticoechea-Arana A, Castaneda S, Oton T, Loza E. Prevalence of metabolic syndrome in psoriatic arthritis: systematic literature review and results from the CARMA cohort. J Clin Rheumatol. 2022;28(2):388-396.

38. Wu JJ, Kavanaugh A, Lebwohl MG, Merola JF. Psoriasis and metabolic syndrome: iplications for the management and treatment of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(6):797-806.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И СОВРЕМЕННЫЕ СРЕДСТВА БОРЬБЫ С НИМ

М.Х. Каттаходжаева, М.М. Ризаева, З.Н. Кадырова

Ташкентский государственный стоматологический институт

Современную практику врача акушера-гинеколога невозможно представить без проблемы болевого синдрома, развивающегося на фоне почти всех гинекологических патологий и необхоимости проведения больших и малых операций. Возникает необходимость выбора наиболее эффективных и безопасных фармакологических средств, оказывающих не только обезболивающее, но и противовоспалительное действие. В статье приведены данные по изучению клинической эффективности и лабораторных параметров применения НПВС – теноксикам в форме внутривенных инъекций. Доказана высокая эффективность внутривенного введения теноксикама в лечении гинекологических больных, во время и после больших и малых оперативных вмешательств, а также при болевых синдромах на фоне гинекологических заболеваний.

Ключевые слова: болевой синдром, эндометриоз, альгоменорея, акушерские и гинекологические операции, обезболивание, нестероидные противовоспалительные средства.

Ginekologik amaliyotda og‘riq sindromi va u bilan kurashishning zamonaviy vositalari

M.X. Kattaxodjaeva, M.M. Rizayeva, Z.N. Qodirova

Akusher-ginekologning zamonaviy amaliyotini deyarli barcha ginekologik patologiyalar hamda katta va kichik operatsiyalarga bo‘lgan ehtiyoj fonida rivojlanadigan og‘riq sindromi muammosisiz tasavvur qilib bo‘lmaydi. Faqat anagetik emas, balki yallig‘lanishga qarshi ta’sirga ega bo‘lgan eng samarali va xavfsiz farmakologik vositalarni tanlash kerak. Maqolada nosteroid yallig‘lanishga qarshi vosita – tenoksikamni tomir ichiga yuborish shaklida qo‘llashning klinik samaradorligi va laboratoriya parametrlarini o'rganish natijalari keltirilgan. Ginekologik bemorlarni davolashda, katta va kichik jarrohlik aralashuvlar paytida va undan keyin, shuningdek, ginekologik kasalliklar bilan bog‘liq og‘riq sindromlarida tenoksikamni tomir ichiga yuborishning yuqori samaradorligi isbotlangan.

Tayznch so‘zlar: og‘riq sindromi, endometrioz, algomenoreya, akusherlik va ginekologik operatsiyalar, og‘riqni yo‘qotish, steroid bo‘lmagan yallig‘lanishga qarshi dorilar.

Pain syndrome in gynecological practice and modern means of dealing with it

M.X. Kattakhodjaeva, M.M. Rizaeva, Z.N. Qodirova

The modern practice of an obstetrician-gynecologist cannot be imagined without the problem of pain syndrome, which develops against the background of almost all gynecological pathologies and the need for large and small operations. There is a need to choose the most effective and safe pharmacological agents that have not only analgesic, but also anti-inflammatory effects. The article presents data on the study of the clinical efficacy and laboratory parameters of the use of NSAIDs – tenoxicam in the form of intravenous injections. The high efficiency of intravenous administration of tenoxicam in the treatment of gynecological patients, during and after major and minor surgical interventions, as well as in pain syndromes associated with gynecological diseases, has been proven.

Key words: pain syndrome, endometriosis, algomenorrhea, obstetric and gynecological operations, pain relief, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Актуальность. Одной из наиболее частых жалоб со стороны пациенток, встречающихся в практике акушеров-гинекологов, является болевой синдром. Он сопровождает целый ряд гинекологических заболеваний и значительно ухудшает качество жизни пациенток [1,3,11]. Боль приносит не только физическое страдание, она всегда сопровождается тяжелыми эмоциональными переживаниями, наряду с причиной, вызывающей ее способствует превращению медицинской проблемы в социальную. Нет ни одного раздела в работе врача-гинеколога, где бы он не сталкивался с проблемой боли у пациенток и необходимостью подбора обезболивающих средств. Начиная с подросткового возраста некоторые девочки вынуждены обращаться к врачам в связи альгодисменореей. Практически все воспалительные и опухолевые процессы органов гениталий сопровождаются болевым синдромом. Особая необходимость в адекватном обезболивании возникает при проведении акушерских и гинекологических операций, а также в послеоперационном периоде. Проведение таких процедур, как лечение заболеваний шейки матки, внутриматочные вмешательства, включая аборты, гистеросальпингография и другие вмешательства на сегодняшний день осуществляются с применением обезболивания [4,8,13]. Ушли в лету те времена, когда многие из перечисленных выше манипуляций осуществлялись не гуманно, без проведения хорошего обезболивания, оставляя глубокий след в психологии женщин. Боль – это мультидисциплинарная проблема, не симптом – это болезнь всего организма. Отличительным свойством истинных болевых рецепторов является отсутствие у них способности к адаптации, то есть они «не привыкают» к боли, и возможность сенсибилизации к болевым стимулам. Это случается при воспалении, травме, особенно внутренних органов. При длительных сильных болевых раздражениях порог возбудимости болевых рецепторов снижается. На сегодняшний день учеными доказано, что эфферентный болевой синдром возникает в следствие раздражения болевых рецепторов такими биологически активными веществами (БАВ), как биогенных аминов, брадикинина, простагландинов, лейкотриенов, которые выделяются в зоне повреждения или воспаления, взаимодействуют с ноницепторами, повышают их чувствительность к механическим и химическим стимулам. Эффективное лечение острой боли предотвращает развитие хронической боли. Хроническая боль важнейшее коморбидное состояние, снижающее качество и продолжительность жизни пациентов. Каковы же механизмы развития боли и как можно на них воздействовать – вот основные вопросы, возникающие у специалистов. В 1978 г. было доказано, что во время менструации в эндометрии накапливаются простагландин F2α (ПГF2α) и простагландин Е2 (ПГЕ2), которые и вызывают симптомы дисменореи [1]. Роль простагландинов в развитии первичной дисменореи подтверждается исследованием, в ходе которого было выявлено, что концентрация простагландинов в эндометрии коррелирует с тяжестью симптомов, т. е. чем выше концентрация ПГF2α и ПГЕ2 в эндометрии, тем тяжелее протекает дисменорея [2]. Простагландин F2α и ПГЕ2 синтезируются из арахидоновой кислоты через так называемый циклооксигеназный путь. Активность этого ферментного пути в эндометрии регулируется половыми гормонами, точнее последовательной стимуляцией эндометрия в начале эстрогенами, а затем прогестероном. К моменту менструации в эндометрии накапливается большая концентрация простагландинов, которые вследствие лизиса клеток эндометрия высвобождаются наружу. Высвободившиеся из клеток простагландины воздействуют на миометрий, что приводит к чередованию сокращений и расслаблений гладкомышечных клеток. Маточные сокращения, обусловленные простагландинами, могут продолжаться несколько минут, а давление в матке достигать 60 мм рт. ст. Длительные сокращения матки приводят к развитию ишемии и, как следствие, к накоплению продуктов анаэробного метаболизма, которые, в свою очередь, стимулируют С-тип болевых нейронов. Другими словами, первичную дисменорею можно назвать «маточной стенокардией» [7]. При воспалительных заболеваниях органов малого таза выработка большого количества биологически активных веществ в очаге воспаления, а также токсинов микроорганизмов в совокупности приводит к развитию выраженного болевого синдрома, купирование которого становится одной из наиболее важных задач терапии. Ещё одной патологией, выходящей на первый план в современной гинекологии является эндометриоз. Характерными симптомами эндометриоза являются: появление прогрессивно нарастающих болей, возникающих непосредственно перед или во время менструации; диспареуния, болезненные дефекации, предменструальные мажущие кровянистые выделения и полименорея; боль над лоном, дизурия и гематурия, бесплодие. Некоторые пациентки могут не акцентировать болевой синдром, как приобретенное явление, а просто отмечать, что у них – болезненные менструации, хотя большинство указывают на усиление болей. Боль чаще всего бывает двухсторонней в проекции малого таза и по интенсивности колеблется от незначительной до крайне выраженной. Нередко боль иррадиирует в область прямой кишки, в спину и ногу. Постоянные «неприятные ощущения» на протяжении всего менструального цикла, усиливающиеся перед менструацией или во время коитуса, могут быть единственной жалобой, предъявляемой больными с эндометриозом. При этом, причина появления болей до конца не установлена. Предполагается, что она может быть связана с феноменом «миниатюрных менструаций» эндометриоидных включений, что приводит к раздражению нервных окончаний. Доказательством механизма болевого синдрома при эндометриоидной болезни является нивелирование болевых ощущений при индукции аменореи, т. е. исключение циклических гормональных воздействий на эндометриоидные очаги. Имеются специфические (первичные болевые рецепторы или ноцицепторы) – свободные (неинкапсулированные) нервные окончания тонких немиелинизированных С-волокон, а также окончания тонких миелинизированных Аδ-волокон. Они активируются химическими веществами, возникающими при повреждении тканей, являясь одновременно и хеморецепторами, и считаются оптимальными тканеповреждающими рецепторами. Особенно много их в париетальных листках серозных оболочек (брюшине, плевре, перикарде). В висцеральных листках этих оболочек и внутренних органах болевых рецепторов гораздо меньше, к тому же, в паренхиме внутренних органов представлены исключительно окончания С-волокон, поэтому висцеральную боль труднее локализовать, чем поверхностную.

Еще одним, крайне важным разделом деятельности современных акушеров-гинекологов является оперативная гинекология и акушерство. Основными задачами применения анальгетических средств в послеоперационном периоде являются: устранение страдания, причиняемого болью, соз-

дание психологического комфорта и повышение качества жизни пациентов в послеоперационном периоде; ускорение послеоперационной функциональной реабилитации; снижение частоты послеоперационных осложнений; сокращение сроков госпитализации и стоимости лечения. В настоящее время послеоперационное обезболивание осуществляется в соответствии с принятыми национальными и международными стандартами и в большинстве развитых стран неадекватное обезболивание рассматривается как нарушение прав человека. В Узбекистане во многих клиниках внедрена формулярная система использования лечебных препаратов тех или иных групп, целесообразность применения которых подтверждена данными доказательной медицины, а также обусловлена потребностями и особенностями конкретного лечебного учреждения. Согласно стандартам все хирургические подразделения, а также отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии должны иметь в своем арсенале только те анальгетики и анестетики, эффективность и безопасность назначения которых подтверждена доказательствами. Пациенткам, перенесшим акушерские или гинекологические операции в целях обезболивания применяются опиоидные анальгетики, неопиоидные анальгетики, может быть использована продленная эпидуральная анальгезия посредством инфузии местных анестетиков, а также контролируемая пациентами внутривенная или эпидуральная анальгезия [2,6,9]. При этом необходимо отметить, что опиоидные анальгетики, также как и длительная эпидуральная анестезия, наряду с обезболивающим эффектом, обладают рядом побочных действий. Чаще всего в гинекологической практике для анальгезии в послеоперационном периоде используется мультимодальное обезболивание, т.е. одновременное назначение нескольких препаратов или методов обезболивания, способных воздействовать на различные механизмы формирования болевого синдрома. Длительность проведения послеоперационного обезболивания является достаточно вариабельной величиной и зависит как от интенсивности болевой афферентации и, следовательно, от травматичности хирургического вмешательства, так и от индивидуальной толерантности пациента к боли. Необходимость целенаправленного купирования ПБС возникает, как правило, в течение первых 3-4 суток послеоперационного периода. В настоящее время в медицинской практике широко используются НПВС, обладающие как обезболивающими, так и противовоспалительными свойствами [5,14]. Механизм действия НПВС основывается на ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ), регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, простациклин и тромбоксан. ПГ повышают чувствительность ноцицепторов к различным стимулам, а их накопление коррелирует с развитием интенсивности воспаления и гипералгезии, они опосредуют вовлечение «спящих» ноцицепторов в процесс формирования вторичной воспалительной гипералгезии и периферической сенситизации.

В настоящее время открыты 2 основные формы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые играют различную роль в регуляции многих физиологических, адаптационных и патофизиологических процессов, протекающих в организме человека. ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве тканей и относится к категории «структурных» ферментов, регулирующих физиологические эффекты простагландинов. ЦОГ-2, напротив, в норме в большинстве тканей не обнаруживается, но его уровень существенно увеличивается на фоне развития воспаления. Именно ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из важнейших механизмов противовоспалительной, анальгетической активности, а ингибирование ЦОГ-1 как механизм развития большинства побочных эффектов. Сегодня известны около 100 видов НПВС, которые классифицируются в зависимости от степени ингибиции ЦОГ: неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2, преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 и специфические ингибиторы ЦОГ-2. Самым частым побочным эффектом НПВС является поражение органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (НПВС-гастропатия), более характерное при лечении неселективными ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Гастропатия – это специфический синдром, характеризующийся преимущественно поражением антрального отдела желудка (эритема, эрозия и/или язвы) и двенадцатиперстной кишки (эрозии, язвы), возникающий у больных, получавших НПВС. По данным литературы известно, что среди госпитализированных больных, принимавших НПВС, в 75% случаев выявляются боли в эпигастральной области, 44,2% – изжога, 37,2% – тошнота, 35,7% – отрыжка и 5,7% – рвота. Стоимость лечения гастропатий, обусловленных приемом НПВС, например, в США обходится более чем в 3 млрд. в год и это является наиболее распространенной патологией. Факторами риска развития НПВС-индуцированных поражений ЖКТ являются: возраст старше 65 лет, наличие в анамнезе заболеваний ЖКТ, прием высоких доз препаратов, одновременное применение двух и более НПВС, длительное применение (более 3 мес.), одновременное применение с НПВС глюкокортикоидной, женский пол, курение, избыточное употребление алкоголя, инфицирование Helicobacter pylori [6,12,14]. В соответствии с этим, в настоящее время наиболее предпочтительным следует считать назначение НПВС, преимущественно воздействующих на ЦОГ-2.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения в гинекологической практике нестероидного противовоспалительного и обезболивающего средства (НПВС) теноксикам, относящегося к неселективным ингибиторам ЦОГ-2.

Материалы и методы исследования. Нами изучена эффективность применения НПВС теноксикам в лечение 56 больных, получавших лечение в отделение Гинекологии многопрофильной клиники ТМА. 32 из них получали оперативное лечение, 14 пациенток поступили в отделение с диагнозом «Обострение хронического воспаления органов малого таза» (ВЗОМТ) (10 пациенток) и альгодисменореи (4 пациентки). Возраст женщин колебался от 26 до 44 лет и составил в среднем – 36,8±4,9 лет. Из числа, получивших оперативное лечение пациенток, 12 была проведена гистерэктомия в связи с миомой матки и эндометриозом, 4 – цистэктомия, 11 – ампутация матки, 6 пациенткам была проведена операция передней и задней кольпо-перинеорафии в связи с цисто- и ректоцеле. С целью обезболивания и противовоспалительного эффекта в программу лечения перечисленных больных был введен препарат, относящийся к группе оксикамов – теноксикам – препарат, который широко используется во многих странах и завоевал доверие как надежный и весьма действенный анальгетик. Достоинства теноксикама проверены временем: он вошел в клиническую практику в 1982 г. во Франции под названием Тилкотил. Теноксикам является активным веществом препарата Алтикам, обладает выраженным противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, а также

ингибирует агрегацию тромбоцитов. На сегодняшний день, согласно данным сайта www.drugs.com, кроме оригинального лекарства в мире имеются более 50 генериков теноксикама. В Узбекистане в настоящее время зарегистрировано несколько видов фармацевтических препаратов на основе теноксикамов, из которых нами с хорошими клиническими результатами при лечении гинекологических заболеваний применяется препарат «Алтикам» фармацевтической компании «World Medicine».

Хотя теноксикам относится к неселективным ингибиторам ЦОГ-2, соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для него составляет всего 1,34 (для примера, для индометацина – более 10). При этом теноксикам способен блокировать образование реактивных форм кислорода, супероксид-анионов (т.е. проявлять антиоксидантные свойства), а также подавлять синтез окиси азота. Это определяет продолжительность действия препарата и наличие у него ЦОГ-2-селективности. Последнее очень важно, поскольку с блокадой ЦОГ-2 связан обезболивающий, противовоспалительный и жаропонижающий эффект НПВС. При этом подавление биохимического «двойника» этого фермента ЦОГ-1, постоянно присутствующего в органах и тканях и отвечающего за образование цитопротективных ПГ, вызывает появление класс-специфических НР, в частности повреждение слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При взаимодействии оксикама и ЦОГ-2 возникает особая пространственная конформация комплекса с появлением гидрофобного «кармана», представленного 8 аминокислотными остатками. Это, согласно компьютерной модели контакта оксикамов и ЦОГ, определяет более высокую ЦОГ-2-селективность и длительное терапевтическое действие. Важным достоинством оксикамов считается их способность влиять не только на ЦОГ-2, но и на матриксную ПГЕ2-синтетазу (м-ПГЕ2С). Последняя отвечает за синтез важнейшего медиатора воспаления – ПГЕ2. Поэтому данный фермент представляется чрезвычайно интересной целью противовоспалительной терапии. К сожалению, создать устойчивый и безопасный ингибитор м-ПГЕ2С пока не удалось. Перспективной молекулярной группой здесь являются производные бензотиопиран-S-диоксида, способные связывать м-ПГЕ2С. Любопытно, что оксикамы имеют структурное сходство с бензотиопиранами, а значит, способны в определенной степени влиять на м-ПГЕ2С.

Все исследованные пациенты проходили клиническое обследование (общий и гинекологический статус), клинико-лабораторные (билирубин и его фракции, АСТ и АЛТ, остаточный азот и мочевина) и инструментальные исследования (УЗИ, МРТ или МСКТ-исследования). Проводилась количественная и качественная оценка болевого синдрома на основании визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли. Пациентов наблюдали в динамике. Отдаленные результаты лечения оценивали на протяжении 1 месяца.

Схема лечения заключалась в внутривенном введении препарата «Алтикам» 20 мг 2 мл ежедневно в сочетании по показаниям с антибактериальной, дезинтоксикационной, антианемической терапией. По показаниям пациентки получали от 3 до 5 инъекций препарата. Мы посчитали целесообразным внутривенное введение препарата, что нивелировало нежелательные действия от внутримышечного введения средства. Контролем служили пациентки, получавшие опиоидные анальгетики в послеоперационном периоде и парацетамол при воспалительных заболеваниях органов гениталий.

Результаты и их обсуждение. При работе с пациентами, после подробного разъяснения шкалы ВАШ, мы просили в динамике применения препарата индивидуально оценивать свое состояние и после статистической обработки данных получили результаты исследования.

Для оценки интенсивности боли и эффективности лечения применяли специальную шкалу – визуально-аналоговую шкалу (ВАШ). ВАШ представляет собой непрерывную шкалу в виде горизонтальной или вертикальной линии длиной 10 см (100 мм) с расположенными на ней двумя крайними точками: «отсутствие боли» и «сильнейшая боль, какую можно только представить». Пациентке предлагается отметить свое восприятие боли на шкале, что позволяет затем количественно выразить оценку в процентах от 0 до 100%. Сопоставив полученные сведения с клинической картиной и данными инструментальных методов обследования, определяли степень интенсивности боли. На момент начала исследования все пациентки в послеоперационном периоде (100%) и 87% женщин с воспалительными заболеваниями и альгодисменореей оценили свое состояние в диапазоне от «очень больно» до «невыносимо больно». Все остальные отметили – «умеренно больно». Регресс болевого синдрома на 2-3 на 3-й день от начала терапии отметили 46 (81,9%) пациенток, менее 2 баллов – 10 (18%) пациентов. Через 5 дней от начала лечения все послеоперационные больные отмечали уровень «едва больно». Проведенные в динамике наблюдения исследования гемодинамических параметров и измерение температуры тела по гемодинамическому листу не выявили достоверных изменений. Также проводился опрос о воздействии препарата на функцию ЖКТ. Тошноту в первые сутки послеоперационного периода отмечала каждая пятая пациентка и связывала состояние с полученным наркозом. В 6 случаях (10,7%) в первые сутки после операции отмечалась периодическая рвота. Явления тошноты и рвоты купировались на 2-3 сутки послеоперационного периода у всех женщин с таким осложнением. На фоне терапии Алтикамом на 3-4 сутки лечения отмечалось полное исчезновение неприятных симптомов со стороны ЖКТ. Также, динамика лабораторных исследований функции печени и почек не показали сколь-нибудь значимых отклонений от исходных параметров до начала лечения НПВС. Оценка состояния пациентов на основании индекса выздоровления показала, что отличный результат при окончании лечения отмечали 79,7% пациенток, хороший – 21,3%. На момент контрольного исследования через 1 месяц, негативных показателей в состоянии здоровья исследованных не отмечено.

Заключение.

Таким образом, проведенные нами клинико-лабораторные исследования эффективности применения НПВС в качестве анальгетических и противовоспалительных средств, показывают высокую эффективность внутривенного введения теноксикама в лечении гинекологических больных во время и после больших и малых оперативных вмешательств, а также при болевых синдромах на фоне гинекологических заболеваний (альгодисменореи, эндометриоза, ВЗОМТ).

Внутривенное введение теноксикама способствует быстрому и эффективному снижению болевого синдрома, улучшению течения послеоперационного периода, соответственно, улучшению качества жизни пациенток. Сколь-нибудь серьезных отрицательных воздействий препарата на функцию печени и почек не выявлено.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аполихина И.А., Тетерина Т.А. Скорая помощь при болевых синдромах в гинекологии. Фарматека для практикующих врачей. 2013.№3.
2. Затевахин И.И., Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р. и др. Ускоренное восстановление после хирургических операций: мультидисциплинарная проблема. Часть 1. Хирургия. 2015; 9:4-8.
3. Каттаходжаева М.Х., Фазылбеков Р.А. Значение новых подходов в диагностике и лечении гнойно-воспалительных забюолеваний придатков матки. Журнал репродуктивного здоровья и уронефрологических исследований/ ISSN: 2181-0990 DOI: 10.26739/2181-0990/ №1 2022, стр. 65-72.
4. Каттаходжаева М., Енькова Е., Ихтиярова Г., Рахманова Н., Каршиева Э., & Кодирова З. (2022). Современные аспекты диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий у женщин. in Library, 22 (1), 541-545.
5. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Нестероидные противовоспалительные препараты в гинекологической практике // Лечащий врач 2004;10(4):10-6.
6. Чурюканов В.В. // Эксперим. и клин. фармакология 1998;61(4):80-7.
7. Саидова Р.А. Болевой синдром в гинекологии // РМЖ 1999;7(18):1-3.
8. Прилепская В.Н., Куземин А.А. Малые хирургические операции в амбулаторных условиях и вопросы обезболивания // Consilium Medicum. Гинекология 2001;3(6):48-50.
9. Майоров М.В. Применение НПВС в гинекологической практике. Провизор 2001; 23: 40-1.
10. Фазылбеков Р., Каттаходжаева М., Сулейманова Н., Абдурахманова С, (2022). Значение новых подходов в диагностике и лечении гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки. in Library, 22(1), 65-70. извлечено от https://inlibrary.uz/index.php/archive/article/view/14779
11. Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза // Гинекология 2006;8(4):8-15.
12. Leyssens A, Vanhoenacker FM, Libeer C. Pelvic inflammatory disease. JBR–BTR 2011;94(3):128-29.
13. Banikarim C, Chacko MR. Pelvic inflammatory disease in adolescents. Semin Pediatr Infect Dis2005;16(3):305-09.
14. Shah S., Soomro M., Kella U. et al. Comparative study of non-steroidal anti-inflammatory drugs in postoperative pain. J Surg Pak Dec. 2003;8:2-5.

ОЦЕНКА ЦИТОКИНОГО СТАТУСА В ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОМ КОМПЛЕКСЕ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКЕ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

М.С. Комилова, Ж.Е. Пахомова

Ташкентский государственный стоматологический институт,
Городской родильный комплекс №6,
Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

В данной статье приводится оценка цитокиного статуса и корреляционной взаимосвязи в фетоплацентарном комплексе при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (ПОНРП). Под наблюдением находилось 90 беременных и их новорожденные. Из них 1-ю группы составили 60 беременных с ПОНРП и их новорожденные; 2-ю группу (контрольная) – 30 здоровых беременных и их новорожденные с физиологическим течением беременности.

Ключевые слова: интерлейкины, отслойка плаценты, беременные.

Normal joylashgan yo‘ldoshning vaqtidan oldin ko‘chishida fetoplastental kompleksdagi sitokin statusini baholash

M.S. Komilova, J.E. Paxomova

Mazkur maqolada NJYVOKda sitokin holati va fetoplasentar kompleksdagi korrelyatsiyani baholash natijalari keltirilgan. Kuzatuv ostida 90 nafar homilador ayol va ularning yangi tug‘ilgan chaqaloqlari bo‘ldi. 1-guruhda NJYVOK bilan kasallangan 60 nafar homilador ayollar va ularning yangi tug‘ilgan chaqaloqlari, 2-guruhga (nazorat) – 30 nafar sog‘lom homilador ayollar va ularning homiladorlikning fiziologik kechishi bilan bo‘lgan yangi tug‘ilgan chaqaloqlari kiritildi.

Tayanch so‘zlar: interleykinlar, platsentaning ajralib chiqishi, homilador ayollar.

Assessment of the cytokine status in the fetoplacental status with premated department of normally located placenta

M.S. Komilova, J.E. Pakhomova

This article provides an assessment of the cytokine status and correlation in the fetoplacental complex in premature detachment of a normally located placenta (PONRP). 90 pregnant women and their newborns were under observation. Of these, the 1st group consisted of 60 pregnant women with PONRP and their newborns; group 2 (control) – 30 healthy pregnant women and their newborns with a physiological course of pregnancy.

Key words: interleukins, placental abruption, pregnant women.

Актуальность: Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) относится к жизнеугрожающим осложнениям беременности. При этом общепризнано, что риски для плода превышают риски для матери [2,3]. Среди причин мертворождаемости ПОНРП составляет 41,3-55,2%, среди причин младенческой смертности – 35,6%.

Для новорожденного являются высокими риски развития ацидоза, энцефалопатии, респираторного дистресс-синдрома, некротического энтероколита, острой почечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, эпилепсии, антенатальной смерти [1].

Цель исследования: провести оценку цитокиного статуса и корреляционной взаимосвязи в фетоплацентарном комплексе при ПОНРП.

Материал и методы исследования: Нами были обследованы 90 беременных и их новорожденные. Из них 1-ю группу составили 60 беременных с ПОНРП сроком гестации 37-40 недель и их новорожденные; 2-ю группу (контрольная) – 30 здоровых беременных и их новорож-

Таблица 1

Оценка содержания интерлейкинов у беременных и их новорожденных с ПОНРП

Интерлейкины, пг/мл	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=30)	
	Беременная	Новорожденный	Беременная	Новорожденный
TNF-α	69,7±4,12**	84,5±5,17*	26,7±2,57	28,9±2,76
IL-1ß	80,4±4,57**	68,6±4,36*	27,1±2,33	23,4±1,75
IL-6	58,2±3,37**	49,6±3,30*	7,3±0,52	3,5±0,34
IL-10	6,3±0,40**	13,9±0,88*	9,8±0,89	5,6±0,45
TNF-α/ IL-10	11,1	6,1	2,7	5,1

Примечание: достоверность * – p<0,01по сравнению с группой контроля

денные. Возраст беременных был от 18 до 31 лет. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа исследовали уровень интерлейкин-1 (IL-1ß), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли (TNF-α) и интерлейкин-10 (IL-10). Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере с помощью пакета универсальных программ «Excel» и «Statistica v.6» с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов.

Результаты и их обсуждение: При анализе соматических болезней первое место среди соматических заболеваний у беременных с ПОНРП занимала анемия 31 (51,7%), второе – заболевания щитовидной железы – 16 (26,7%), третье – хронический тонзиллит и хронический пиелонефрит – 12 (20,0%). Обращало на себя внимание, что среди беременных с ПОНРП воспалительные заболевания половых органов имели место у 22 (36,7%). Причем хламидии, вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ), уреоплазмы встречались у 47 (78,3%). Также, среди беременных с ПОНРП, артифициальные аборты были у 10 (16,7%) беременных. При определении места локализации плаценты установлено, что по передней стенке плацента располагалась у 24 (40,0%), по задней стенке – у 36 (60,04%). Беременность у 45 (75,0%) женщин протекала на фоне угрозы прерывания беременности. Так, угроза I половины беременности была у 26 (43,3%), II половины – у 24 (40,0%). Кроме того, ОРИ на фоне беременности была у 20 (33,3%) женщин. Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) диагностирована у 25 (41,7%).

Как видно из таблицы 1, все провоспалительные цитокины у беременных с ПОНРП были достоверно повышены по сравнению с группой контроля. Наиболее повышенный уровень IL-6, TNF-α отмечен по сравнению с группой контроля.

Так, содержание IL-6 составило в 1-й группе: 58,2±3,37 пг/мл, TNF-α: 69,7±4,12, IL-1β был увеличен в 1-й группе до 80,4±4,57 по сравнению с контрольной группой – 27,1±2,33 пг/мл. Тогда как, содержание IL-10 несколько снизилось в группе у беременных с ПОНРП по сравнению с контрольной группой: 6,3±0,40 пг/мл.

В пуповинной крови (табл. 1) установлено достоверное повышение всех показателей в 1 группы: IL-1β – 68,6±4,36 пг/мл; IL-6 – 49,6±3,30 пг/мл; TNFα – 84,5±5,17 пг/мл по сравнению с группой контроля: 23,4±1,75 пг/мл, 3,5±0,34 пг/мл и 28,9±2,76 пг/мл, соответственно. Также, отмечено увеличение IL-10 в пуповинной крови в 1й группе: 13,9±0,88 пг/мл по сравнению с контрольной группой 5,6±0,40 пг/мл. Нами также была проведена оценка соотношения TNFα/IL-10. В пуповинной крови у первородящих женщин повышение этого индекса было в 1,2 раза по сравнению с контролем.

Анализ течения раннего неонатального периода новорожденных, родившийся от беременных с ПОНРП показали следующее: новорожденные родились в асфиксии легкой степени – 22 (36,7%), средне-тяжелой степени – 16 (26,7%). Перинатальная смертность составила 14 (23,3%). Из них антенатальная гибель плода имела место у 16 (10,0%), ранняя неонатальная – у 8 (13,3%) новорожденных. При ПОНРП больше половины новорожденных 34 (56,8%) рождаются в среднетяжелом состоянии и 38 (63,3%) детей проходят лечение в отделение детской реанимации и интенсивной терапии. Причем 20 (33,3%) детей требуют респираторной поддержки в режиме SPAP и 10 (16,6%) – искусственной вентиляции легких.

Респираторный дистресс синдром (РДС) имел место у 15 (25,0%), транзиторное тахипноэ – 5 (15,0%). На второй этап выхаживании были переведены 14 (23,3%) новорожденных.

Мониторинг за новорожденными показал (таблица 2), что нормальная температура была у 21 (36,0%) новорожденных, тахипноэ имело место у 17 (31,5%). Изменение уровня Нв у новорожденных не обнаружено. Обращает внимание тот факт, что гипогликемия была у 15 (27,7%) и транзиторная гипергликемия у 4 (7,0%). Корреляционные взаимоотношения между показателями матери и ребенка не обнаружены, возможно это связано с манифестной клиникой развития ПОНРП.

Таблица 2

Показатели мониторинга за новорожденных, родившихся от беременных с ПОНРП

Показатели	1 группа, (n=54)	
	абс.	%
Температура тела (N 36,5-37,5 °C)	54	100,0
ЧДД (N 40-60/ мин):	43	79,6
< 40/мин	4	7,4
> 60/мин	7	13,0
Сатурация SpO2 (N 92-96%)	15	27,8
Нв (N 120-240 г/л)	54	100,0
Глюкоза в крови: (3,3-6,1 мкмоль/л)	35	68,3
- <3,3	15	27,7
- >6,1	4	7,0

Выводы. Клиническая картина ПОНРП развивается вследствие нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Так, происходит увеличение IL-6 в 8 раз, IL-1ß – в 3,0 раз, TNF-α – 2,6 раза и снижение IL-10 – в 1,5 раза; Маркером прогноза развития ПОНРП у беременных является уровень в крови IL-6 58,2±3,37 пг/мл и выше. Корреляционные взаимоотношения между материм и ребенка не обнаружены.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Downes K.L., Grantz K.L., Shenassa E.D. Maternal, delivery and perinatal outcomes associated with placental abruption: a Systematic review. Am J Perinatol. 2017 Mar 22. https://doi.org/10/1055/s-0037-1599149.

2. Жаркин Н.А., Лавенюкова Е.М., Мирошников А.Е. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Эпидемиология, факторы риска, прогнозирование, исходы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018;18(3): 20-24

3. Н.И Фролова, Т.Е. Белокриницкая. Модель прогнозирования преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты пациенток с исходно низкой степенью акушерского риска. Гинекология. 2020; 22(4):6-10.

ОСОБЕННОСТИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА У ЖЕНЩИН С ЖЕЛЕЗИСТОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Ф.А. Абдулатипова, Б.Б. Курбанов

Ташкентский педиатрический медицинский институт

В основу данной статье положены данные клинического обследования 52 женщин с железистой гиперплазией эндометрия. Основными жалобами больных с являлись боли внизу живота и нарушения менструального цикла. Для женщин с железистой гиперплазией эндометрия характерна встречаемость раннего и позднего менархе и нарушения менструального цикла.

Ключевые слова: гиперплазия, эндометрий, менструальный цикл.

Endometrial giperplaziyasi bor ayollarda ginekologik anamnez xususiyatlari

F.A. Abdulatipova, B.B. Kurbanov

Ushbu maqola endometrial giperplaziyasi bo‘lgan 52 nafar ayolning klinik tekshiruvi ma’lumotlariga asoslangan. Bemorlarning asosiy shikoyatlari qorinning pastki qismida og‘riqlar va hayz davrining buzilishini ko‘rsatdi. Endometrial giperplaziyasi bilan xastalangan ayollar erta va kech hayz ko‘rish va hayz davrining buzilishi bilan ajralib turadi.

Tayanch so‘zlar: giperplaziya, endometriy, hayz davri.

Features of gynecological history in women with endometrial hyperplasia

F.A. Abdulatipova, B.B. Kurbanov

This article is based on data from a clinical examination of 52 women with endometrial hyperplasia. The main complaints of the patient began to manifest pain in the lower abdomen and menstrual irregularities. Women with endometrial hyperplasia are characterized by the occurrence of early and late menarche and menstrual irregularities.

Key words: hyperplasia, endometrium, menstrual cycle.

Актуальность. Проблема охраны репродуктивного здоровья приобрела особую медико-социальную значимость в последнее десятилетие в связи с происходящими социально-экономическими изменениями на фоне устойчивого ухудшения состояния здоровья населения. Сложившаяся ситуация ставит перед медицинской наукой и практическим здравоохранением ряд не решенных вопросов, касающихся охраны репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста [1,6].

Железистая гиперплазия эндометрия (ГЭ) – патология матки, представляющая собой спектр морфологических изменений эндометрия, преимущественно характеризуется увеличением соотношения желез эндометрия к строме по сравнению с нормальным пролиферативным эндометрием. Клиническое значение заболевания заключается в связанном с ним риске прогрессирования в рак эндометрия, а «атипичные» формы ГЭ рассматриваются как предраковые поражения. Традиционные системы гистопатологической классификации ГЭ демонстрируют широкую и различную степень диагностической воспроизводимости, и, как следствие, стандартизированное ведение пациентов может быть сложной задачей. [7,9].

Разнообразие клинических проявлений, трудности дифференциальной диагностики приводят к росту числа оперативных вмешательств и нарушению репродуктивного здоровья [6].

Проявление заболевания характерно для женщин детородного возраста. Особенности клиники ГЭ в литературе освещены противоречиво: от бессиптомного течения [3] до выраженной симптоматики [5].

Из вышеизложенного следует, что единой точки зрения по вопросам этиологии, патогенеза, клинической картины, гормонального статуса женщин с обсуждаемой патологией нет.

Цель исследования – изучить гинекологический анамнез женщин железистой гиперплазией эндометрия.

Материалы и методы исследования: в основу исследования положены данные обследования 52 женщин. Возраст пациенток с фолликулярными кистами яичников составил от 24 лет до 51 года.

Заключение о наличии железистой гиперплазии эндометрия у женщин проводилось на основании: жалоб, анамнеза, общего и гинекологического исследования (осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах, влагалищно-абдоминального исследования). Дополнительные методы обследования включали изучение тестов функциональной диагностики, определение гормонов (эстрадиол, прогестерон) в сыворотке крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мало-

го таза, по показаниям гистероскопию.

Клиническое обследование включало изучение ретроспективного и настоящего анамнеза: возраст, жалобы, соматические заболевания; характеристика менструальной функции до заболевания (возраст менархе, время установления, регулярность, длительность менструального цикла, продолжительность и характер менструаций – умеренные, скудные, обильные, болезненные, безболезненные); изменение менструальной функции в связи с заболеванием (регулярность, длительность менструального цикла, продолжительность и характер менструаций – скудные, обильные, болезненные, межменструальные кровянистые выделения); половая функция – возраст начала половой жизни, способы контрацепции; характер генеративной функции (количество беременностей, родов, абортов, выкидышей, эктопических беременностей, бесплодие первичное, вторичное); гинекологические операции, заболевания.

При гинекологическом исследовании оценивали особенности строения и состояния наружных половых органов, влагалища, матки и ее придатков, наличие опухолевидных образований в малом тазу, их локализацию, размеры, подвижность, болезненность, консистенцию.

Результаты исследования: Жалобы на расстройства менструального цикла были у 87,8%. Так, на болезненные менструации жаловались 62,6%, на обильные менструации – 93,2%, на нерегулярный менструальный цикл – 21,7%. Других жалоб не было.

Из анамнеза установлено, что экстрагенитальные заболевания были у 52,2% пациенток, из них сердечно-сосудистая патология – у 32,6%, заболевания желудочно-кишечного тракта – у 13,0%, заболевания мочеполовой системы – 13,0%, эндокринная патология – 10,9%, заболевания ЛОР-органов – 8,7%. Детские инфекции в анамнезе были у 82,6%.

Средний возраст менархе у пациенток 13,4±0,7 лет. Менархе наступило в 12-15 лет у 54,3% женщин, до 11 лет – у 23,9%, старше 15 лет – у 21,7%.

Менструации стали регулярными через 6 мес. у 69,6%, через 6-12 мес. –у 21,7%, через 1-2 года – у 6,5%, через 2 и более лет – у 2,2%.

Поводом для обращения пациенток к врачу были также боли – у 32 женщин (61,5%) соответственно. Боли чаще всего локализовались внизу живота, иррадиировали в поясницу – у 5, в бедро – у 2, в прямую кишку – у 1 обследованной. По характеру боли были ноющими у 43,5% пациенток, тянущими – у 13,0%, колющими – у 10,7%, режущими и схваткообразными – у 6,5% женщин.

Средняя продолжительность менструаций и менструального цикла составили 5,4±0,3. Менструации были регулярными у 87,8% обследованных.

Изменение менструального цикла в связи с обнаружением фолликулярных кист яичников проявлялось задержкой менструаций на 15-60 дней у 36,9%. Обильные и болезненные менструации, наблюдались у 19,6%.

Средний возраст начала половой жизни составил 18,8±0,4 лет. Регулярную половую жизнь в браке вели 28 женщин (60,9%). Предохранялись от беременности 80,4% обследованных.

Из сопутствующей гинекологической патологии преобладали миома матки (73,9%), хронический аднексит (34,8%) и гиперплазия эндометрия (30,4%).

Заключение. Таким образом, основными жалобами при обращении к врачу у пациенток с ГЭ были боли и различные нарушения менструального цикла. Несмотря на то, что менархе наступило вовремя, обратило внимание, что раннее и позднее менархе в сумме встретилось у 45,6%. У 13,0% менструальный цикл стал регулярным спустя год и более, что позволяет предположить о нарушениях в регулирующих системах гипоталямо-гипофизарно-яичниковой системы.

Среди сопутствующей гинекологической патологии преобладали миома матки (73,9%), хронический аднексит (34,8%) и гиперплазия эндометрия (30,4%).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Чистякова Г.Н., Гришкина А.А., Ремизова И.И. Гиперплазия эндометрия: классификация, особенности патогенеза, диагностика (обзор литературы) //Problemy Reproduktsii. 2018. Т.24. №.5.

2. Яковенко А.М. Сравнительная характеристика железистой гиперплазии эндометрия с атипической //Forcipe. 2020. Т.3. №.S. С.658-659.

3. Горных О.А. и др. Гиперплазия и предрак эндометрия //Опухоли женской репродуктивной системы. 2011. №.4. С.59-64.

4. Пушкарев В.А. и др. Железистая гиперплазия эндометрия. Диагностика, клиника, лечение //Креативная хирургия и онкология. 2013. №.4. С.23-27.

5. Mills A.M., Longacre T.A. Endometrial hyperplasia //Seminars in Diagnostic Pathology. WB Saunders, 2010. Т.27. №.4. С.199-214.

6. Linkov F. et al. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors // European Journal of Cancer. 2008. Т.44. №.12. С.1632-1644.

7. Sanderson P.A. et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia //Human reproduction update. 2017. Т.23. №.2. С.232-254.

8. Montgomery B.E., Daum G.S., Dunton C.J. Endometrial hyperplasia: a review //Obstetrical & gynecological survey. 2004. Т.59. №.5. С.368-378.

9. Sobczuk K., Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications //Menopause Review/Przegląd Menopauzalny. 2017. Т.16. №.3. С.107-111.

БАЛЛЬНАЯ ШКАЛА ЗНАЧИМОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

М.М. Рахматуллаева

Бухарский государственный медицинский институт

В исследовании с позиций доказательной медицины изучены модифицируемые и немодифицируемые факторы риска бактериального вагиноза. Разработанная балльная шкала оценки факторов риска бактериального вагиноза позволяет улучшить качество долабораторной диагностики, повысить точность прогнозирования и снизить количество рецидивов бактериального вагиноза.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз; факторы риска; балльная шкала значимости факторов риска бактериального вагиноза.

Bakterial vaginoz xavf omillari ahamiyatliligining balli shkalasi

M.M.Rahmatullayeva

Tadqiqotda bakterial vaginoz uchun o‘zgartiriladigan va o‘zgartirilmaydigan xavf omillari dalillarga asoslangan tibbiyot nuqtai nazaridan o‘rganildi. Bakterial vaginozning xavf omillarini baholash uchun ishlab chiqilgan ball shkalasi laboratoriyadan oldingi diagnostika sifatini yaxshilash, bashorat qilish aniqligini oshirish va bakterial vaginozning qaytalanish sonini kamaytirish imkonini beradi.

Tayanch so‘zlar: bakterial vaginoz; xavf omillari; bakterial vaginoz xavf omillari ahamiyatliligining balli shkalasi.

Score scale of significance of risk factors for bacterial vaginosis

M.M. Rakhmatullaeva

In the study, modifiable and unmodifiable risk factors for bacterial vaginosis were studied from the standpoint of evidence-based medicine. The developed score scale for assessing the risk factors of bacterial vaginosis makes it possible to improve the quality of pre-laboratory diagnostics, increase the accuracy of prediction and reduce the number of recurrences of bacterial vaginosis.

Key words: bacterial vaginosis; risk factors; score scale of significance of risk factors for bacterial vaginosis.

Бактериальный вагиноз (БВ) – нарушение физиологического состава микробиоценоза влагалища, характеризующийся замещением нормальной лактофлоры большим количеством анаэробных микроорганизмов [3]. Несмотря на ряд разработанных методов лечения БВ высокие показатели рецидивов заболевания обусловливают сложность и актуальность этой проблемы [1,2]. Определение факторов риска бактериального вагиноза необходимо как для понимания механизмов его развития, так и для разработки мер профилактики.

Цель исследования: разработать балльную шкалу значимости факторов риска бактериального вагиноза, включающую модифицируемые и немодифицируемые факторы риска.

Материал и методы исследования. В исследовании участвовали 1000 женщин репродуктивного возраста, обратившиеся к гинекологу с жалобами на выделения из влагалища. Критериями исключения являлись беременность и применение антибактериальных препаратов в течение последних 4-х недель. Все женщины, включенные в исследование, заполнили анкету относительно их социальных, анамнестических и поведенческих данных. Было изучено 25 параметров клинико-анамнестического, социально-поведенческого характера и лабораторные показатели у женщин. В качестве предикторных факторов БВ изучались: возраст, особенности питания и ИМТ, соблюдение правил гигиены тела и половых органов, особенности сексуальной жизни, использование контрацептивных средств, репродуктивный анамнез (число беременностей и родов, наличие искусственного прерывания беременности, характер менструальной функции, осложнения беременности, родов и послеродового периода), заболевания (инфекции мочевыводящих путей, воспалительные заболевания органов малого таза и влагалища, ИППП), применение антибактериальной терапии за последние 6 месяцев, БВ в течение последнего года.

Клиническим материалом для исследования явилось отделяемое влагалища. Изучали такие лабораторные параметры как, показатель pH вагинального отделяемого, бактериальные морфотипы и элементы дрожжеподобных грибов в препаратах, окрашенных по Граму, наличие «ключевых» клеток, соотношение лейкоцитов и эпителиальных клеток.

Полученные нами при исследовании данные подверглись статистической обработке с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003, включая использование встроенных функций статистической обработки. Сравнение частот изучаемых показателей проводили с использованием критерия $\chi 2$ (хи-квадрата с поправкой Йейтса), отношения шансов – ОШ при уровне значимости $p<0,05$ и 95% доверительном интервале (95% ДИ). Достоверность различий частот изучаемых признаков для малых выборок оценивали с помощью точного критерия Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение. Согласно критериям Амселя и по результатам микроскопического исследования влагалищного отделяемого, окрашенного по Граму все женщины были разделены на три группы – с БВ, с неспецифическим вагинитом и нормальным типом мазка влагалища. В первую группу вошли 337 женщин, во вторую – 382, в третью – 281. Таким образом, частота БВ в данной популяции женщин составила 33,7%. Как и в случае с другими заболеваниями, факторы риска можно разделить на факторы, присущие состоянию человека (известные как немодифицируемые факторы), и факторы, связанные с социальным поведением или внешней средой, так называемые модифицируемые факторы. Действительно, бактериальный вагиноз является мультифакториальным заболеванием и в его развитие различные факторы играют разновесомую роль. Средний возраст женщин с БВ составил 34,0±0,4 лет. Наиболее высокие отметки встречаемости БВ регистрировались у женщин в возрасте 31-35 лет (36,5%) ($\chi 2=14,4$; $p<0,001$) и 41-45 лет (18,4%) ($\chi 2=34,7$; $p<0,001$).

При анализе анамнестических данных положительную корреляционную связь с БВ продемонстрировали следующие параметры: высокий показатель индекса массы тела (r=0,36; p<0,05); наличие вредных кулинарных привычек (злоупотребление сладким, мучным, кофе, фаст-фуд и т.п.) (r=0,42; p<0,05); хроническая кишечная дисфункция (r=0,52; p<0,05); использование нетрадиционных сексуальных практик (r=0,32; p<0,05).

Оценивая навыки об интимной гигиене у женщин с БВ мы уточнили тот факт, что более 1/3 женщин (32,3%) проводили процедуры интимной гигиены не каждый день, и парадоксально то, что практически четверть женщин (23,1%) отмечали многократное проведение интимной гигиены в течение дня. Выявлена статистически значимая ассоциация БВ с спринцеванием, показатель ОР при этом составил 2,13 (χ^2=89,3; p<0,001). Использование твердого мыла в качестве средства для интимной гигиены было крайне нежелательно (χ^2=55,7; p<0,001). 85,8% опрошенных женщин с БВ использовали различные методы контрацепции. Связь с БВ отмечена в группах женщин, использующих спермициды (χ^2=10,4; p=0,001) и ВМК (χ^2=4,6; p=0,031), причем с удлинением срока ношения ВМК более 3-х лет данная связь выражалась более заметно (χ^2=23,4; p<0,001).

Частое сочетание БВ с осложнениями беременности, родов и послеродового периода побудило нас изучить выраженность данной ассоциации. Так, преждевременное излитие околоплодных вод (χ^2=12,5; p<0,001), преждевременные роды (χ^2=4,3; p=0,038) и анатомическая деформация промежности вследствие травматизма мягких тканей в родах (χ^2=17,3; p<0,001) имели значимую ассоциацию с БВ, тогда как послеродовые гнойно-септические осложнения, несмотря на повышение риска БВ не имели достоверность связи (p=0,114).

Ассоциация между перенесенным в течение последнего года БВ и текущим случаем БВ показала статистически значимую связь (χ^2=6,4; p=0,011), когда предыдущий эпизод был менее 6 месяцев назад. На антибиотикотерапию в последние 6 месяцев указывали 26,4% женщин с БВ. При этом системная антибиотикотерапия и интравагинальное применение антибактериальных препаратов с пробиотиком не были связаны с БВ (p=0,215 и p=0,443 соответственно). Статистическую значимость с БВ имела категория местного применения антибактериальных препаратов без сочетания с пробиотиками (χ^2=4,4; p=0,036). Выявлена корреляционная связь между «недавней» антибиотикотерапией и эпизодом БВ (r=0,41; p<0,05). Самым сильным лабораторным предиктором БВ было обнаружение ключевых клеток в препарате, окрашенном по Граму (χ^2=598,1; p<0,001).

Проведенное исследование оценки факторов риска и их влияния на развитие БВ позволило предложить шкалу оценки факторов риска (табл. 1).

Для использования шкалы, оценивается каждый из представленных 18 факторов шкалы, выводится прогностический коэффициент, формируется заключение и рекомен-

Таблица 1

Шкала значимости предикторных факторов бактериального вагиноза

Предиктор БВ	ОШ	95% ДИ	Балл
Возраст (лет) 41-45	6,81	3,32-13,98	2
Возраст (лет) ≥46	2,60	1,09-6,21	1
Вредные кулинарные привычки	3,59	2,34-5,52	1
Индекс массы тела 30-35	10,96	5,74-20,90	3
Кишечная дисфункция	9,08	5,75-14,33	2
Использование нетрадиционных сексуальных практик	11,78	3,59-38,59	3
Длительность ношения ВМК>3х лет	2,74	1,81-4,17	1
Интимная гигиена через день	3,01	1,94-4,67	1
Интимная гигиена ≤2 раза в неделю	6,50	1,47-28,67	2
Спринцевание влагалища	108,31	14,99-782,82	4
Средства для интимной гигиены. Твердое мыло	7,38	4,10-13,28	2
Преждевременное излитие околоплодных вод	2,87	1,57-5,26	1
Анатомическая деформация половых путей	4,07	2,01-8,25	1
Инфекции, передающиеся половым путем в анамнезе	5,46	2,89-10,33	2
Бактериальный вагиноз в течение последнего года	5,60	1,25-25,02	2
Отсутствие доминирования лактобактерий	15,13	10,16-22,51	4
Преобладание нелактобациллярных видов микроорганизмов (палочек)	28,33	17,76-45,21	4
Наличие «ключевых клеток»	57,20	23,99-136,37	4
Максимальная сумма баллов:			40

дации по ведению больных. 0-5 баллов показывают очень низкий риск развития БВ, 6-10 баллов – низкий риск развития БВ, 11-20 баллов – средний риск развития БВ. При индивидуальной оценке количество баллов более 20 указывает на высокий риск развития БВ.

Вывод. Данная балльная шкала может быть использована для предварительной, долабораторной оценки риска развития и рецидивирующего течения бактериального вагиноза.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Климов Н.А., Шамова О.В. Нарушения микробиоты при бактериальном вагинозе и возможности персонализированной терапии заболевания с применением пробиотиков (обзор литературы) // Российский журнал персонализированной медицины. 2022. №2(6). С.78-90.

2. Moosa Y, Kwon D, de Oliveira T, Wong EB. Determinants of vaginal microbiota composition. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:467.

3. Mukhamedov I.M, Khaldarbekova G.Z. Indigenous lactobacteria of vaginal microbioma in fertilized women. Journal of Biomedicine and Practice. 2021;6(2):23-30.

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АКУШЕРСКОГО ТРАВМАТИЗМА НОВОРОЖДЕННОГО

Л.Р. Мензатова[1], Ж.Е. Пахомова[2], Х.М. Джураева[1]

1 - Городской родильный комплекс №6,

2 - Ташкентская медицинская академия., Ташкент Узбекистан

Нами был проведен анализ течения беременности и родов у 82 беременных женщин за 2020-2022 гг. период. Срок беременности был от 37 до 41 нед. Частота родового травматизма к общему числу родов составила 0,27%. Проспективный анализ развития новорожденных с родовой травмой показал, что своевременная диагностика травматизма новорожденного при рождении, а также правильное и эффективное лечение способствует нормальному физическому и психомоторному развитию новорожденных. В целях снижения родового травматизма следует на антенатальном этапе проводить качественную физиопсихопрофилактику по подготовке беременных к процессу родов. Ведение родов должно быть безопасным с исключением необоснованных и нерациональных медикаментозных пособий.

Ключевые слова: новорожденный, родовая травма, кефалогематома, перелом ключицы.

Yangi tug‘ilgan chaqaloqning akusherlik travmatizmining perinatal jihatlari

L.R. Menzatova, J.Ye. Paxomova, X.M. Djurayeva

Biz tomondan 2020-2022-yillar davomida 82 nafar ayolning homiladorlik o‘tishi va tug‘ruq jarayoni tahlili o‘tkazildi. Homiladorlik muddati 37-41 haftani tashkil etdi. Tug‘ruqdagi travmatizm chastotasi umumiy tug‘ruqlar soniga nisbatan 0,27% tashkil etgan. Yangi tug‘ilgan chaqaloqlarning tug‘ma travma bilan rivojlanishini istiqbolli tahlil qilish shuni ko‘rsatdiki, tug‘ilgan chaqaloqlarning shikastlanishini o‘z vaqtida tashxislash, shuningdek, to‘g‘ri va samarali davolash yangi tug‘ilgan chaqaloqlarning normal jismoniy va psixomotor rivojlanishiga yordam beradi. Tug‘ilish jarohatlarini kamaytirish maqsadida homilador ayollarni tug‘ish jarayoniga tayyorlash uchun antenatal bosqichda yuqori sifatli fiziopsixoprofilaktika o‘tkazilishi kerak. Tug‘ruq jarayonini havfsiz, asossiz va noratsional dori-darmonlarni istisno qilgan holda olib borish kerak.

Tayanch so‘zlar: yangi tug‘ilgan chaqaloq, tug‘ruqdagi travma, kefalogematoma, umrov suyagining sinishi.

Perinatal aspects of obstetric traumatism of the newborn

L.R. Menzatova, J.E. Pakhomova, Kh.M. Dzhuraeva

We analyzed the course of pregnancy and childbirth in 82 pregnant women for 2020-2022. period. The gestation period was from 37 to 41 weeks. The frequency of birth injuries to the total number of births was 0.27%. A prospective analysis of the development of newborns with birth trauma showed that timely diagnosis of newborn traumatism at birth, as well as correct and effective treatment, contributes to the normal physical and psychomotor development of newborns. In order to reduce birth traumatism, high-quality physiopsychoprophylaxis should be carried out at the antenatal stage to prepare pregnant women for the birth process. Conducting childbirth should be safe with the exclusion of unreasonable and irrational drug benefits.

Keywords: newborn, birth trauma, cephalohematoma, clavicle fracture.

Актуальность: Проблема акушерского травматизма и его неблагоприятных последствий для ребенка до настоящего времени остается одной из важных в акушерстве и гинекологии. Несмотря на повышение качества антенатального ухода, усовершенствования методов ведения родов, частота акушерского (родового) травматизма не имеет тенденции к снижению и по данным ВОЗ составляет до 10,2% [2].

Родовая (перинатальная) травма – это повреждения, полеченные ребенком во время родов. За время родового периода новорожденный может получить различные механические повреждения: внутричерепные повреждения, повреждения спинного мозга, периферической нервной системы, костно-мышечной системы, а также тканей и внутренних органов. Родовая травма дифференцируется на спонтанную, возникающую при обычно протекающих родах, и акушерскую, вызванную механическими действиями акушера (вакуум, щипцы, тракции, пособия и др.) [4,5,6].

В настоящее время остается много нераскрытых вопросов в плане развития родовой травмы новорожденного, что диктует необходимость дальнейшего изучения данного вопроса и разработки эффективных методов профилактики.

Цель исследования: оценить факторы, приводящие к травматизму новорожденных в родах.

Материалы и методы исследования. Нами был проведен анализ течения беременности и родов у 82 беременных женщин за период 2020-2022 гг. Из них 1-ю группу составили 49 женщин, у которых новорожденные получили родовую травму и 2-группу (контрольную) – 33 беременные с нормальным течением беременности и родов. Средний возраст женщин в 1-й группе составил 27,7±3,0 лет, во 2-й группе – 29,3±2 лет. Срок

беременности был от 37 до 41 нед.

Клинико-статистический анализ проводился на основании амбулаторных карт, историй родов и катамнеза новорожденных. Исследования выполнялись в ГРК №6 и семейных поликлиниках г. Ташкента. Всем пациентам и их новорожденным и проводилось комплексное обследование: общеклиническое, функциональное (УЗИ, эхокардиография, допплерометиря), рентгенологическое исследование, консультации травматологов, невропатологов. Катамнез новорожденных, получивших родовую травму, проводился в течение 12 месяцев жизни.

Результаты и их обсуждение. Клинико-статистический анализ исхода беременности и родов в обеих группах показал следующее. В обеих группах роженицы были в возрасте от 26-35 лет от 38,8-42,2 лет. Причем, свыше 35 лет в обеих группах было по 10,2% и 9,0% пациенток (соответственно). По паритету родов отличий в обеих группах не установлено. Так, первородящих было в 1-й группе 26 (53,1%), во 2-й группе – 17 (51,5%). Оценка соматического статуса показала, что наиболее часто беременные имели инфекцию мочевого тракта (ИМТ) – 11 (22,4%), ЖДА – у 9 (18,3%), ожирение – у 8 (16,3%), тогда как в контрольной группе эта патология встречалась у 5 (15,1%), 4 (12,1), 5 (15,2%) соответственно.

Течение акушерского анамнеза осложнилось угрозой прерывания беременности I у 10 (20,4%) в 1-й и у 8 (24,2%) во 2-й группе; угрозой прерывания беременности II половины беременности – у 6 (12,2%) и 3 (9,1%); артериальной гипертензией беременных – у 12 (24,5%) и 6 (18,2%), преэклампсией – у 7 (8,2%) и 1 (3,0%), кровотечением – у 4 (8,2%) и 1 (3,0%), бесплодие было 4 (8,2%) и 1 (3,0%) соответственно.

При анализе течения родов (таблица) установлено: в обеих группах рожениц роды были через естественные родовые пути в 1-й группе 95,9% и во 2-й группе – 90,1%, причем беременность была доношенной у 95,9% в 1-й и у 90,1% - во 2-й группах.

Роды были через естественные родовые пути в 1-й группе у 95,2% и во 2-й группе – у 90,1% женщин. Путем операции КС были родоразрешены 10,2% и 9,1% рожениц (соответственно). Крупный плод (масса 4000 г и более) имел место в 1-й группе у 20,7% и во 2-й группе – 12,1% беременных. Следует отметить, что у 21 (42,9%) беременных была отмечена клиника вагинизма и соответственного связанного с ним неадекватного поведения беременной в родах.

Новорожденные родились в асфиксии 19 (38,8%) в 1-й группе у 5 (15,2%) рожениц во 2-й группе.

По данным нашего анализа новорожденные в 1-й группе рожениц имели следующие родовые травмы: кефалогематома 36 (73,5%), перелом ключицы 8 (16,3%), синдром Дюшена-Эрба 5 (10,2%). Во 2- группе рожениц у новорожденных родовых травм не было. Следует сказать, что частота родового травматизма к общему числу родов составила 0,27%. Из них частота кефалогематом была 0,2%, перелом ключицы – 0,04%, синдром Дюшена-Эрба – 0,03%.

У новорожденных были обнаружены кефалогематомы теменной области слева 22 (61,1%), справа – у 11 (30,6%), двухсторонние – у 3 (8,3%) и затылочной области –2 (5,6%). Из них кефалогематомы 1 степени (диаметр кровоизлияния не более 4 см); – 21 (58,3%), 2 ст. (4,1-8 см) – у 10 (27,8%), 3 ст. (более 8 см) – у 5 (13,9%). Всем новорожденным в течение первых часов жизни был введен витамин К. Новорожденным с кефалогематомами проводили следующее обследование: общий анализ крови, кровь на билирубин, нейросонографию и осуществляли консультацию нейрогирурга на 2-3 сутки жизни. При кефалогематомах 3 ст. проводили рентгенографию черепа. Новорожденные с 1-2 ст. кефалогематомой 31 (86,1%) были выписаны на 3-5 день и с 3 ст. 5 (13,9%) – на 6-8 сутки после рождения. После выписки (на 10-12 день жизни) новорожденные с кефалогематомами были повторно осмотрены нейрохирургом. Из них 8 (22,2%) новорожденным нейрохирургами была проведена пункция кефалогематомы с наложением давящей повязки. У остальных детей гематома рассосалась самостоятельно в течение 1-1,5 месяцев без каких-либо последствий на физическое и психомоторное развитие новорожденного.

Таблица 1

Течение родов у рожениц с родовой травмой новорожденных

Показатель	1-я группа (n=49)		2-я группа (n=33)	
	абс.	%	абс.	%
Срочные роды	47	95,9	30	90,1
Запоздалые роды	2	4,1	3	9,1
Самостоятельные роды	47	95,2	30	90,1
Кесарево сечение	5	10,2	3	9,1
Крупный плод	10	20,7	4	12,1
Тазово-головная диспропорция	5	10,2	3	9,1
Дородовый разрыв плодных оболочек	7	14,2	4	12,1
Затянувшийся I период родов	17	34,5	2	6,1
Затянувшийся II период родов	4	8,2	-	-
Дистоция плечиков	4	8,2	-	-
Индукция родов	9	18,4	3	9,1
ЭПА	9	18,4	6	18,2
Вагинизм	21	42,9	4	12,1

Переломов ключицы слева был у 5 и справа – у 3. Диагноз был установлен при осмотре новорожденного в родзале и подтвержден рентгенологическим обследованием. Сразу накладывали фиксирующую повязку и проводили консультацию детского травматолога. Новорожденные с переломом ключицы были выписаны на 7-8 сутки жизни 7 после сформировавшейся костной мозоли, которая была подтверждена повторным рентгенологическим исследованием. Один ребенок был переведен в детскую больницу с диагнозом: врожденная пневмония. Все новорожденные после выписки находились под наблюдением врача общей практики и детского травматолога.

Акушерский паралич Дюшена-Эрба слева имел место у 3 и у 2 новорожденных справа. Диагноз устанавливали на основании осмотра неонатолога, ультразвукового и рентгенологическое исследование шейного отдела позвоночника, нейросонографии. В раннем неонатальном периоде проводили иммобилизацию шейного отдела позвоночника ворот-

ником Шанца. Проводили консультацию детским невропатологом и травматологом. Наблюдение за новорожденными осуществлялось по общепринятым правилам. Выписка новорожденных была на 5-6 сутки. Далее новорожденные находились под наблюдением врача общей практики, невропатолога по месту жительства. Новорожденным проводилась консервативная терапия в комбинации с физиотерапией (лечебный массаж, лечебная физкультура и др.). Следует сказать, что восстановление функций было восстановлено в течение 2-х месяцев у 3 и в течение 6 месяцев у 2 новорожденных.

Клинико-статистический анализ течения родов показал, что основным направлением в снижении родового травматизма новорожденных является правильное, бережное родоразрешение с учетом всех рекомендация по общей практике безопасного материнства [1].

Проспективный анализ развития новорожденных с родовой травмой показал, что своевременная диагностика травматизма новорожденного при рождении, а также правильное и эффективное лечение способствует нормальному физическому и психомоторному развитию новорожденных. Такие навыки, как умение ползать, сидеть, стоять, ходить, развитие разговорной речи соответствовало нормам развития ребенка первого года жизни по ВОЗ [3].

Выводы:

1. Наиболее часто встречаемыми нозологическими формами родовой травмы новорожденных являются: кефалогематома, перелом ключицы, синдром Дюшена-Эрба.

2. Основными причинами родовой травмы новорожденных является крупный плод (масса 4000г и более), нерациональная и необоснованная индукция родов, затянувшиеся I и II периоды родов, дистоция плечиков плода, вагинизм.

3. В целях снижения родового травматизма следует на антенатальном этапе проводить качественную физиопсихопрофилактику по подготовке беременных к процессу родов.

4. Ведение родов должно быть безопасным с исключением необоснованных и нерациональных медикаментозных пособий.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ::

1. Безопасное материнство. ВОЗ, 2015:64.

2. Гайдуков С.Н. Пособия и операции в акушерстве: Учебно-методическое пособие. СПб.: Издание ГПМА, 2011:48.

3. Кустова Т.В., Таранушенко Т.Е., Демьянова И.М. Оценка психомоторного развития ребенка раннего возраста. Медицинский совет. 2018; 11: 104-109.

4. Маисеенко Д.А., Полонская О.В. Родовая травма новорожденного. Проблема акушерства и неонатологии. //РМЖ. Мать и дитя. 2016;24(15):998-1000.

5. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L., Hauth J.C., Rouse D.J., Spong C.Y. Williams Obstetrics (23rd Edition) NY, USA: McGraw Hill Companies, Inc; 2017: Forceps delivery and vacuum extraction; 511-526.

6. Handa V.L., Blomquist J.L., McDermott K.C., Friedman S., Munoz A. Pelvic floor disorders after vaginal birth: effect of episiotomy, perineal laceration, and operative birth. Obstet. Gynecol. 2015; 221:245-250.

ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИКРОБИОМА КОЖИ И «МИКРОФИБРОЗИРОВАНИЯ» В ПАТОГЕНЕЗЕ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ

Ф.В. Азимова[1], Р.Р. Зокиров[2], И.Б. Нурматова[3]

1- Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии ва косметологии МЗ РУз

2 - Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

3 - Ташкентская медицинская академия

В статье представлены результаты изучения «микровоспаления» и «микрофиброзирования» в патогенезе андрогенной алопеции. Было обследовано 85 лиц мужского пола с андрогенной алопецией в возрасте от 18 лет до 41 года. В исследовании из 85 человек у 20 (23,5%) пациентов андрогенной алопецией регистрировался клещ demodex folliculorim, у 51 (60%) пациентов андрогенной алопецией регистрировался Propionibacterium spp. Проведенные исследования доказали большую роль «Propionibacterium spp» и «Demodex folliculorum» в образовании воспалительного инфильтрата вокруг волосяных фолликул, параметров активности внеклеточного матрикса – в «микрофиброзировании» в патогенезе андрогенной алопеции.

Androgenetik alopesiya patogenezida teri mikrobiomasi va «mikrofibroz»ning potentsial ahamiyati

F.V. Azimova, R.R. Zokirov, I.B.Nurmatova

Maqolada androgenetik alopesiya patogenezida «mikroyallig‘lanish» va «mikrofibroz»ni o‘rganish natijalari keltirilgan. Biz 18 yoshdan 41 yoshgacha bo‘lgan androgenetik alopesiya bilan og‘rigan 85 nafar erkakni tekshirdik. Tadqiqotda androgenetik alopesiya bilan og‘rigan 20 nafar (23,5 foiz) bemorda demodex follikulorim va androgenetik alopesiya bilan og‘rigan 51 nafar (60 foiz) bemorda Propionibacterium spp. aniqlandi. O‘tkazilgan tadqiqotlar «Propionibacterium spp» va «Demodex folliculorum»ning soch follikulalari atrofida yallig‘lanish infiltratini shakllantirishda, hujayradan tashqari matritsa faolligi – «mikrofibrozda» androgenetik alopesiya patogenezida katta rol o‘ynashini isbotladi.

«Microinflammation» and «microfibrosis» in the pathogenesis of androgenetic alopecia

F.V.Azimova, R.R. Zakirov, I.B. Nurmatova

The article presents the results of the study of «microinflammation» and «microfibrosis» in the pathogenesis of androgenetic alopecia. We examined 85 males with androgenetic alopecia aged 18 to 41 years. In a study of 85 people, 20 (23.5%) patients with androgenetic alopecia had the demodex folliculorim mite, and 51 (60%) patients with androgenetic alopecia had Propionibacterium spp. The conducted studies have proved the great role of «Propionibacterium spp» and «Demodex folliculorum» in the formation of an inflammatory infiltrate around the hair follicles, parameters of extracellular matrix activity – in «microfibrosis» in the pathogenesis of androgenetic alopecia.

На сегодняшний день выпадение волос становится распространенной жалобой пациентов дерматологических клиник и составляет около 8% от общего контингента лиц с дерматологической патологией. Одной из наиболее частых причин выпадения волос является андрогенная алопеция, которая резко снижает качество жизни, поскольку внешний вид занимает значительное место и при её несоответствии может привести к психологической дезадаптации. Доказано, что дигидротестостерон, проникая в клетки фолликулов, запускает каскад реакций, которые приводят к повышению продукции цитокинов, главным образом TGF β 1 и 2 [1,2,3]. Цитокины способствуют наступлению фазы телогена и выработке сигналов старения для клеток сосочков волос [11]. В результате происходит дистрофия волосяных фолликулов и, как следствие, деградации волосяных фолликулов. Регресс волосяных фолликулов обусловлен также и тем, что сосуды капиллярного русла волос кожи головы у предрасположенных лиц проявляют повышенную чувствительность к андрогенам, в частности к дигидротестостерону, а также к ферменту 5а-редуктазе. В результате возникает спазм сосудов, питание волосяного фолликула нарушается, и, как результат, возникает облысение (Геворкян М.А. и др 2017) [4,5,6].

Следует отметить, что в последнее время отмечается рост заболеваний, вызываемых условно-патогенной флорой, что может быть связано как с нарушением равновесия между макро- и микроорганизмом, так и внутри бактериальной ассоциации. Волосяной фолликул – микроорган, обладающий не только собственной системой регуляции цикла роста волоса, но подчиняющийся действию различных экзогенных факторов. Известно, что нормальная микрофлора кожи волосистой части головы представлена стафилококками, пропионовыми бактериями и дрожжами рода Malassezia, которые находятся в симбиозе с макроорганизмом, образуя устойчивую экосистему, однако трансформация некоторых сапрофитирующих форм в патогенные приводит к развитию дерматозов.

Предположительно, перифолликулярное воспаление может быть причиной некоторых случаев андрогенной алопеции по мужскому типу, которые в определенной степени не реагируют на миноксидил. Воспалительный процесс, вероятно, является инициатором локального изменения метаболизма гормонов при возникновении андрогенной алопеции. Были проведены обширные исследования вероятной роли Demodex follicularum как агента, вызывающего воспалительный процесс. Проникая в сальные железы волосяных фолликулов, демодекс вызывает иммунный ответ и воспаление окружающих тканей. Благодаря длительному вторжению паразит истощает волосяную луковицу и сдвигает цикл волос с анагена на телоген [7,8,9].

Так, в 1992 г. Jaworsky в исследованиях показал, что воспалительный инфильтрат в верхней трети волосяного фолликула, представленный активированными Т-клетками и макрофагами, ассоциирован с утолщением волосяных оболочек и увеличением пучков коллагена. В 1993 году Whithing продемонстрировал, что в 40% случаев андрогенетической алопеции у мужчин выявляется перифолликулярное воспаление и фиброз. Дальнейшие мировые исследования были направлены на разграничение термина «микровоспаление» при андрогенетической алопеции и классическим воспалением при рубцовой алопеции (2000 год Mahe).

Это предполагает, что некоторые представители транзиторной флоры, такие как Propionibacterium sp.; Staphylococcus sp.; Malassezia ovalis могут быть вовлечены в этот комплексный воспалительный процесс. Присутствие порфиринов, продуцируемых Propionibacterium sp. в пилосебоидном протоке наблюдается у 58% пациентов с андрогенной алопецией, которые способны индуцировать выработку хемотаксического фактора комплемента (С5), являющийся возможным кофактором начального провоспалительного стресса в волосяных фолликулах. Propionibacterium sp. синтезирует множество ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс (гиалуронатлиаза) и ороговевшую оболочку (эндогликоцерамидаза, сиалидаза), белки теплового шока, активирующие врожденную иммунную систему, и другие ферменты, участвующие в метаболизме порфиринов. Порфирины, высвобождаемые из Propionibacterium sp. активируются ультрафиолетовым светом с образованием активных форм кислорода, которые, в свою очередь, могут способствовать воспалению фолликулов через каскад комплемента.

Воспалительный процесс развивается также вследствие реакции кератиноцитов на химический стресс, загрязняющих веществ, УФ-излучения и даже механического стресса. Вырабатываются не только радикальные формы кислорода NO, простагландины и гистамин, но также выделяется внутриклеточно хранящийся IL-1a. Эта фаза воспаления часто приводит к ремоделированию ткани, при которой коллагеназы, такие как матриксные металлопротеиназы (ММП-9 ММП-8) играют ведущую роль. Таким образом, предполагается, что коллагеназы вносят вклад в так называемый «перифолликулярный фиброз» путем «подготовки» тканевого матрикса и базальных мембран для макрофагов и адгезии Т-клеток. Другой фактор, такой как моноцитарный хемотоксический протеин (MCP-1), вносит огромный вклад в органный фиброз в экспериментальной модели воспаления. Поскольку было обнаружено, что MCP-1 вместе с другими хемокинами экспрессируется в волосяных фолликулах человека in vitro, а также в эккринных протоках сальных желез in vivo, доказано их активное участие в прогрессировании перифолликулярного фиброза при андрогенной алопеции [12,13].

Цель исследования: Изучить факторы «микровоспаления» и «микрофиброзирования» в патогенезе андрогенной алопеции.

Материалы и методы исследования: Было обследовано 85 лиц мужского пола с андрогенной алопецией в возрасте от 18 лет до 41 года. Распределение пациентов андрогенной алопецией в зависимости от длительности патологического процесса показало, что основное количество обращающихся за консультацией к дерматологу составляют больные с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет – 51,6%, а также до 1 года – 24,8% и от 5 до 10 лет

– 23,6%. Результаты гормонального исследования на тестостерон показали его увеличение концентрации в крови лишь у 4% пациентов андрогенной алопецией. Провоцирующими факторами выпадения волос пациенты отмечали стрессовые ситуации (62%), хронические заболевания носа и горла (43%), применение гормональных препаратов (28%). Контрольная группа состояла из 20 здоровых человек, репрезентативных по полу и возрасту. Всем пациентам андрогенной алопецией было проведено видеотриходерматоскопическое исследование кожи волосистой части головы при помощи видеокамеры Aramo-SG (Корея) с линзами X60 и X200, и диагностической программы Trichoscience. Основной деталью исследования является фототрихограмма, которая позволяет дифференцировать андрогенную алопецию от других форм алопеции.

Согласно клинической специфической классификации (BASP) андрогенной алопеции у 36 (42,3%) пациентов регистрировался тип C2-C3, при котором отмечалось выпадение волос в лобной и височных областях волосистой части головы. У 26 (30,5%) пациентов андрогенной алопецией наблюдался тип M3, при котором отмечались выраженные залысины в лобно-теменной области, и у 23 (27,2%) пациентов регистрировался U1, при котором отмечалось слияние залысин лобной и теменной областях, оставались лишь интактной волосы затылочной области волосистой части головы. Характерной особенностью фототрихограммы больных андрогенным выпадением волос, проведенной в теменной зоне, являлось повышенное количество велусных волос и истонченных волос (более 45%).

Исследование фаз анагена и телогена у пациентов мужского пола с андрогенной алопецией показало высоко достоверное снижение количества волос в фазе анагена и увеличение количества волос в стадии телогена в теменной области, тогда как соотношение фаз роста и покоя в затылочной областях не было достоверным при типе C2-C3 и достоверно снижалось при типах M3 и U1. Так, у пациентов типа C2-C3 андрогенной алопеции (таб.1) количество волос в стадии роста в теменной области составило 58,4±3,1%, тип M3 – 41,7±1,1%, тип U1 – 32,1±0,8%, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 87,1±4,3%. Параллельно этому количество волос в стадии покоя увеличилось от 41,6±1,8% при типе C2-C3, 58,3±2,4% при типе M3 до 67,9±2,0 при типе U1.

Результаты и обсуждение: В нашем исследовании из 85 человек у 20 (23,5%) пациентов андрогенной алопецией

Таблица 2

«Demodex folliculorum» у пациентов андрогенной алопецией

Активность «Demodex folliculorum», в поле зрения	Контрольная группа, (n=20)	Группа пациентов андрогенной алопецией, (n=20)
0	16 (80%)	-
1-3	2 (10%)	3 (15%)
3-5	2 (10%)	6 (30%)
Более 5	-	11 (55%)

Таблица 3

«Propionibacterium spp.» у пациентов андрогенной алопецией

Активность «Propionibacterium spp.», КОЕ/см2	Контрольная группа, (n=20)	Группа пациентов андрогенной алопецией, (n=51)
10-21	14 (70%)	-
22-35	5 (25%)	4 (7,8%)
36-50	1 (5%)	19 (37,3%)
Более 51	-	28 (54,9%)

регистрировался клещ demodex folicularum, который является обязательным эктопаразитом человека и обитает в сально-волосяных единицах и имеет иммуноактивную липазу, которая, возможно, ответственна за индукцию воспаления. В дальнейшем, длительная инвазия демодексом волосяного фолликула вызывает иммунную реакцию, истощение волосяного фолликула и, в конечном счете, сдвиг цикла волосяного цикла из фазы анагена в телоген. И так, у 15% пациентов андрогенной алопецией отмечался в поле зрения 1-3 «Demodex folliculorum», у 30% – от 3 до 5, у 55% – более 5. Тогда как у лиц контрольной группы в 80% не отмечалось наличие данного типа клеща, и лишь у 10% – от 1-3, у 10% – от 3-5 в поле зрения (табл. 2).

Из 85 человек у 51 (60%) пациентов андрогенной алопецией регистрировался Propionibacterium spp., которые продуцируют внеклеточные копропорфирины и способствуют образованию биопленки с экспрессируемой на поверхности кожи S.aureus. Это приводит к воспалительному процессу. Образованные бактериальные биопленки прояв-

Таблица 1

Соотношение волос в стадиях анагена и телогена на волосистой части головы у пациентов мужского пола с андрогенной алопецией

Фазы цикла волосяного фолликула, (%)		контрольная группа, (n=20)	Типы андрогенной алопеции		
			C2-C, (n=36)	M3, (n=26)	U1, (n=23)
теменная область	анаген	87,1±4,3	58,4±3,1***	41,7±1,1***	32,1±0,8***
	телоген	12,9±1,9	41,6±1,8***	58,3±2,4***	67,9±2,0***
Затылочная область	анаген	85,4±3,9	81,7±1,1	79,2±3,2	72,1±1,8***
	телоген	14,6±2,3	18,3±2,4	20,8±1,4*	27,9±2,5***

Примечание: * – различия относительно данных контрольной группы значимы (* – P<0,05, – P<0,01,*** – P<0,001)**

Таблица 4

Концентрация тканевой активности тестостерона и ингибиторов матриксных металлопротеиназ в крови пациентов мужского пола андрогенной алопецией

Биологические молекулы (pg/ml)	Контрольная группа, (n=20)	типы андрогенной алопеции		
		C2-C3, (n=36)	M3, (n=26)	U1, (n=23)
Ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP)	3,7±0,09	2,01±0,18***	1,49±0,022***	0,88+0,054***

Примечание * – различия относительно данных контрольной группы значимы (* – P<0,05, * – P<0,001)**

ляют большую устойчивость к воздействию антибиотиков, внеклеточным ферментам (например, продуцируемым соседними бактериями) и адаптивному иммунному ответу.

В нашем исследовании у пациентов андрогенной алопецией в 7,8% случаев микроскопически отмечался «Propionibacterium spp» от 22-35 КОЕ/см2, в 37,3% – 36-50 КОЕ/см2, в 54,9% – более 51 КОЕ/см2. Аналогичные исследования у лиц контрольной группы показали наличие «Propionibacterium spp» в 70% случаев от 10-21 КОЕ/см2, в 25% – 22-35 КОЕ/см2, в 5% – 36-50 КОЕ/см2 (табл 3).

Jinghong Huang,Yuping Ran для наблюдения за морфологией волосяных корней использовали световую микроскопию. Морфологические наблюдения также проводились в положительных образцах с использованием сканирующей электронной микроскопии и просвечивающей электронной микроскопии. Метод высокопроизводительного секвенирования был использован для выявления грибковой микроэкологии волосяных корней на разных участках. Кроме того, с помощью ПЦР было проверено сравнение грибковой нагрузки Malassezia в разных группах и на участках кожи головы. Грибки в корне волос, наблюдаемые с помощью оптической микроскопии, в основном представляют собой дрожжи Malassezia. Положительный показатель Malassezia в группе с выпадением волос (60%) был выше, чем в контрольной группе (40%). Эффективность обнаружения Malassezia при сканирующей электронной микроскопии была выше, чем при световой микроскопии. Malassezia имела положительную корреляцию с частотой андрогенной алопеции [20].

Клещ Demodex имеет иммуноактивную липазу, которая, возможно, ответственна за индукцию воспаления, или, возможно, длительная инвазия демодексом волосяного фолликула вызывает иммунную реакцию, истощение волосяного фолликула и, в конечном счете, сдвиг цикла волосяного цикла из фазы анагена в телоген [21,22].

Исследования следующих ученых показали, что при обследовании 54 пациентов с андрогенной алопецией показали, что в 53 из 54 случаев демодекс был обнаружен в коже волосистой части головы: европейцы – 40 (+), 32 (-) для демодекс, афроамериканцы – 9 (+), 9 (-), латиноамериканцы – все 5 (+) и азиатские случаи – все 4 (-). В общей сложности 87,3% случаев с андрогенной алопецией были положительными на демодекс (23,24).

Исследование концентрации ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMP1) как патогенетического фактора микрофиброзирования у пациентов с андрогенной алопецией показало достоверное снижение его уровня по сравнению с аналогичным показателями контрольной группы. Так, при C2-C3 типе концентрация TIMP1 составила 2,01±0,18 pg/ml (P<0,001), при M3 типе – 1,49±0,022 pg/ml (P<0,001), при U1типе – 0,88±0,054pg/ml (P<0,001).

Исследование концентрации ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMP1) у пациентов с андрогенной алопецией показало достоверное снижение его уровня по сравнению с аналогичным показателями контрольной группы. Так, при M3 типе концентрация TIMP1 составила 2,01±0,18 pg/ml (P<0,001), при C2-C3 типе – 1,49±0,022 pg/ml (P<0,001), при U1 типе – 0,88±0,054 pg/ml (P<0,001). В контрольной группе аналогичный показатель составил 3,7±0,09 pg/ml (табл. 4).

В нашем проведенном исследовании достоверно низкие показатели TIMP1 при андрогенной алопеции связаны с одной стороны, видимо, с наблюдаемым окислительным стрессом во внеклеточном матриксе и воспалительном процессе, при котором выделение активных форм кислорода происходит параллельно снижению уровня TIMP1 и соответственно, повышению уровня матриксных металлопротеиназ. С другой стороны, повышение рецепторной чувствительности клеточных мембран к стероидам, происходящей при повышении уровня белков теплового шока, сопровождается изменением уровня факторов роста, вследствие чего наблюдается уменьшение концентрации их ингибиторов – TIMP1, и, как следствие, увеличение матриксных металлопротеиназ, изменяющих метаболизм соединительной ткани волосяных фолликул и приводящих, впоследствии, к атрофии последних.

Исследование активности матриксных металлопротеиназ изучалась многомим учеными. В частности, французские ученые установили, что цитокин- и EGF-индуцированная активация MMP-9 [10] в нижнем эпителиальном отделе волосяной луковицы человека является основным механизмом, посредством которого может происходить инволюция волосяного фолликула, наблюдаемая при алопеции. Калифорнийские ученые установили, что β-catenin независимый путь wnt стимулирует поляризацию вновь прикрепившихся Т-клеток на поверхности базальной мембраны, тогда как передача сигналов β-catenin-зависимого пути wnt регулирует экспрессию MMP. В отсутствие сигнала wnt Т-клетки не могут активировать экспрессию MMP и, следовательно, не могут пересечь базальную мембрану и проникнуть в воспалительные ткани. Следовательно, манипуляция передачей сигналов wnt Т-клетками в дальнейшем может быть использована в качестве контроля активности матриксных металлопротеиназ и воспалительного процесса [25].

В другом исследовании 37% случаев андрогенной ало-

пеции имели определенную степень воспаления и фиброза. Whiting в гистопатологическом исследовании показал, что имеется перифолликулярное лимфогистиоцитарное воспаление в 30% случаев андрогенной алопеции и у 10% контрольных субъектов, кроме того, в другом исследовании Whiting et al., только 55% мужчин с андрогенной алопецией и микровоспалением ответили на миноксидил. Это было меньше, чем процент пациентов (77%) без признаков воспаления. Следовательно, вполне возможно, что перифолликулярное микровоспаление может быть причиной некоторых случаев андрогенной алопеции по мужскому типу, которые не реагируют на миноксидил [18,19]. В исследованиях Young JW, Conte ET одним из наиболее важных факторов этиологии андрогенной алопеции являются различные активаторы воспаления. Пятьдесят процентов образцов кожи головы пациентов с андрогенной алопецией имели воспалительный инфильтрат из мононуклеарных клеток и лимфоцитов. В исследовании Abell у 70% больных и 30% контрольных субъектов было воспаление и перифолликулярный фиброз [14,15,16,17].

Выводы: Проведенные исследования доказали большую роль «Propionibacterium spp» и «Demodex folliculorum» в образовании воспалительного инфильтрата вокруг волосяных фолликул, параметров активности внеклеточного матрикса – в «микрофиброзировании» в патогенезе андрогенной алопеции. Учитывая вышеуказанные данные, в терапии андрогенной алопеции необходимо проводить санацию микробной флоры кожи волосистой части головы и применять мероприятия, снижающие образование атрофии вокруг волосяных фолликул.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Арифов С.С., Азимова Ф.В. Успехи молекулярной биологии в терапевтической трихологии //Дерматовенерология и эстетическая медицина», 2011, №3, стр.27-29

2. Заборова В.А., Арзуманян В.Г., Гуревич К.Г. Малассезиозы у спортсменов.// Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013. №6. С.55-59.

3. Зеленкова Х., Нейдкова А, Выкутилова З.З. Волосы: лечение и пересадка результаты международного клинического исследования по оценке местного применения препарата, содержащего капиксил и по-лирастительный капиллярный комплекс полиплант, у пациентов с очаговой алопецией// статья в сборнике трудов конференции. Чехия, 2016. С.2-32.

4. Гаджигороева А.Г. Миноксидил – приговор или надежда?// Клиническая дерматология и венерология. №4, 2016. С.96-101

5. Карасев Евгений Александрович, Лунькова Анна Сергеевна. Новое в топической терапии андрогенетической алопеции // Проблемы науки. 2019. №11 (47).

6. Карнаухов В.К., Лукьянова А.А., Лукашина М.И., Воробьёва Е.С., Афанасов И.М. Современные подходы к лечению андрогенетической алопеции. //Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(1). С.21-30.

7. Millikan LE. Androgenetic alopecia: The role of inflammation and demodex. Int J Dermatol. 2001;40:475-6.

8. Whiting DA. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimen in male pattern androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol. 1993;28:755

9. Forton F. Demodex – associated folliculitis. Am J Dermatopathol. 1998;20:536-7.

10. Young JW, Conte ET, Leavitt ML, Nafz MA, Scroeter AL. Cutaneous immunopathology of androgenetic alopecia. J Am Osteopath Assoc. 1991;91:765-71.

11. Овчаренко Ю.С. Андрогенетическая алопеция. Update. Вестник трихологии. Интернет-журнал Союза Трихологов. 2019.

12. Sharov AA, Schroeder M, Sharova TY, Mardaryev AN, Peters EM, Tobin DJ, Botchkarev VA. Matrix metalloproteinase-9 is involved in regulation of the hair canal formation. J Invest Dermatol. 2011;131:257-260. doi: 10.1038/jid.2010.279

13. Hou C., Miao Y., Wang X., Chen C., Lin B., Hu Z. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases in the hair cycle. Exp. Ther. Med. 2016;12:231-237. doi: 10.3892/etm.2016.3319.

14. Young JW, Conte ET, Leavitt ML, Nafz MA, Schroeter AL. Cutaneous immunopathology of androgenetic alopecia. J Am Osteopath Assoc. 1991;91:765-71.

15. Pierard GE, Pierad Franchimont C, Nikkels-Tassoudji N. Improvement in the inflammatory aspect of androgenetic alopecia: A pilot study with an anti microbial lotion. J Dermatol Treat. 1996;7:153-7.

16. Lattanand A, Johnson WC. Male pattern alopecia: A histological and histochemical study. J Cutan Pathol. 1975;2:58–70.

17. Abell E. Histologic response to topically applied minoxidil in male pattern alopecia. Clin Dermatol. 1988;6:191-4.

18. Sinclair RD. Alopecia: Common baldness and androgenetic alopecia. In: Burn T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology. 7th ed. London: Blackwell Science; 2004. pp. 63.18-36.

19. Whiting DA. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimen in male pattern androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol. 1993;28:755-63.

20. Jinghong Huang, Yuping Ran, Sushmita Pradhan, Wei Yan, Yaling Dai. Investigation on Microecology of Hair Root Fungi in Androgenetic Alopecia Patients. Mycopathologia. 2019 Aug;184(4):505-515.

21. Jimenez-Acosta F, Planas L, Penneys N. Demodex mites contain immuno reactive lipase. Arch Dermatol. 1989;125:1436-7.

22. Akilor OE, Mumcuoglu KY. Association between human demodicosis and HLA classes. Clin Exp Dermatol. 2003;28:70-3.

23. Millikan LE. Androgenetic alopecia: The role of inflammation and demodex. Int J Dermatol. 2001;40:475-6

24. Mahé YF, Michelet JF, Billoni N, Jarrousse F, Buan B, Commo S, et al. Androgenetic alopecia and microinflammation. International journal of dermatology. 2000;39(8):576-84.

25. F. Jarrousse, S Boisnic, M C Branchet, J Y Beranger, G Godeau, L Breton, B A Bernard, Y F Mahé. Identification of clustered cells in human hair follicle responsible for MMP-9 gelatinolytic activity: consequences for the regulation of hair growth. Int J Dermatol. 2001 Jun;40(6):385-92. doi: 10.1046/j.1365-4362.2001.01239.x.

СОВРЕМЕННЫЙ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД НА ВНУТРИМАТОЧНУЮ СИНЕХИЮ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Н.Н. Мавлянова, Ш.Б. Умаров

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерство и гинекологии МЗ РУз

В статье приводится анализ литературных данных этиопатогенетических аспектов внутриматочных синехии у женщин репродуктивного возраста с учетом ведущих факторов риска развития. Несмотря на изученность этиологических аспектов, разработки тактики диагностики и методов прогнозирования частота внутриматочной синехии не имеет тенденции к снижению, а остается на уровне 2,8-41% от общего количества. Являясь ведущей медико-социальной проблемой, который приводит к женское бесплодии и сопровождается патологическими изменениями в матке при этом негативно влиянию на качество жизни женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: внутриматочная синехия, спайки, бесплодия, гистерорезектоскопия, молекулярная-генетика.

Reproduktiv yoshdagi ayollarda bachadon ichi sinehiyasining zamonaviy etiopatogenetik ko‘rinishi

N.N. Mavlyanova, Sh.B. Umarov

Maqolada reproduktiv yoshdagi ayollarda bachadon ichi sinehiyaning etiopatogenetik jihatlari adabiy ma’lumotlari tahlil qilinadi, bunda rivojlanish uchun yetakchi xavf omillari hisobga olinadi. Etiologik jihatlar o‘rganilganiga qaramay, diagnostika taktikasi va prognozlash usullarini ishlab chiqish bachadon ichi sinehiyaning chastotasi pasayish tendentsiyasiga ega emas, ammo umumiy miqdorning 2,8-41 foiz darajasida qoladi. Ayollarning bepushtligiga olib keladigan va reproduktiv yoshdagi ayollarning hayot sifatiga salbiy ta’sir ko‘rsatadigan bachadondagi patologik o‘zgarishlar bilan birga keladigan yetakchi tibbiy va ijtimoiy muammo hisoblanadi.

Tayanch so‘zlar: bachadon ichi sinehiya, chandiq, bepushtlik, gisterorezektoskopiya, molekulyar-genetika.

Modern etiopathogenetic view of intrauterine synechia in women of reproductive age

N.N. Mavlyanova, Sh.B. Umarov

The article provides an analysis of the literature data on etiopathogenetic aspects of intrauterine synechiae in women of reproductive age, taking into account the leading risk factors for development. Despite the study of etiological aspects, the development of diagnostic tactics and forecasting methods, the frequency of intrauterine synechiae does not tend to decrease, but remains at the level of 2.8-41% of the total. Being the leading medical and social problem that leads to female infertility and is accompanied by pathological changes in the uterus while negatively affecting the quality of life of women of reproductive age.

Key words: intrauterine synechiology, adhesions, infertility, hysteroresectoscopy, molecular genetics.

В современных условиях улучшение состояния репродуктивного здоровья населения является одним из приоритетных направлений государственной политики. По данным ВОЗ, частота бесплодного брака составляет 10-15% и не имеет тенденции к снижению. В Узбекистане частота бесплодных браков превышает 15%, что считают критическим уровнем. В 49 % случаев женское бесплодие сопровождается патологическими изменениями в матке, при этом внутриматочная патология выявляется у 38% женщин [1,4,13]. Внутриматочная патология представлена целым комплексом заболеваний, которые различны по этиологии и патогенезу, однако связаны с изменениями в слизистой или мышечной оболочке стенки матки. Внутриматочные синехии занимают одно из важных мест в структуре патологии эндометрия в связи с развитием нарушений менструального цикла в виде гипоменореи, аменореи, а также таких состояний, как невынашивание беременности и бесплодие. Одним из главных этиологических факторов возникновения внутриматочных синехий считается травма эндометрия, являющаяся результатом послеродового выскабливания, самопроизвольного выкидыша, прерывания беременности, процедуры аблации эндометрия, после операций, сопровождающихся вскрытием полости матки. Несмотря на предложенное множество вариантов лечения, рецидив заболевания может достигать 62%, что обуславливает высокую актуальность рассматриваемой проблемы [2,7,].

Внутриматочные синехии представляют собой патологию эндометрия, при которой происходит нарушение анатомической целостности полости матки за счет образования спаек различной степени выраженности. Частота внутриматочных синехий по данным разных авторов колеблется от 0,3 до 21,5% [7,10,14]. Первый случай внутриматочных синехий был опубликован в 1894 году Генрихом Фритцем у женщины, страдающей аменореей, обусловленной выскабливанием матки в послеродовом периоде [4,5.7,11]. Спустя 54 года Жозеф Ашерман впервые указал на частоту патологического состояния и описал симптомы аменореи, бесплодия и дисменореи у данной группы пациенток. Впоследствии термин синдром Ашермана стал использоваться для обозначения тяжелой степени облитерации полости матки у женщин со стойкой аменореей и бесплодием [3,10].

История изучения проблемы внутриматочных синехий привела к тому, что на сегодняшний день существует несколько систем классификации данной патологии [2,9,11,14]. Первая попытка классифицировать синехии была предпринята Toaff and Ballas в 1978 на основе результатов гистеросальпингографии [8,9,12]. 1-я степень – Атрезия внутреннего зева, без вовлечения в спаечный процесс стенок полости матки. 2-я степень – Стеноз внутреннего зева, обусловленный выраженными спайками, без вовлечения в спаечный процесс стенок полости матки. 3-я степень – Множественные малые спайки в области внутреннего зева и в области перешейка. 4-я степень – Облитерация области над перешейком матки, обусловленная полным разделением полости в нижнем маточном сегменте 5-я степень – Атрезия внутреннего зева в сочетании с облитерацией полости матки. В том же году, March и соавт. впервые ввели гистероскопическую классификацию внутриматочных синехий [8,10]. Умеренные – Адгезии занимающие менее ¼ полости матки. Устья маточных труб и дно матки минимально/не вовлечены в процесс. Средние – В процесс вовлечено от ¼ до ¾ полости матки. Устья маточных труб и дно матки частично вовлечены в процесс. Нет слипания стенок матки. Тяжелые – Более ¾ полости матки вовлечено в процесс. Оба устья маточных труб запаяны, синехии в дне матки. Слипание стенок полости матки.

Несомненно, классификация March и соавт. используется и сейчас, ввиду своей простоты, однако отсутствие прогностических критериев является весомым недостатком [2,9,14]. Классификация внутриматочных синехий по гистологическому строению также произведена в 1978 году Sugimoto, который выделил эндометриальные, фиброзно-мышечные и фиброзные синехии [10].

Широко используются в настоящее время классификации, разработанные по поручению Американского общества фертильности, принимающие во внимание степень заболевания, менструальную функцию и морфологические особенности спаек. Кроме того, в этот вариант классификации включены данные гистероскопии и гистеросальпингографии [10,14].

Вовлечение полости матки <1-3 1/3 – 2/3 >2/3, 1 2 3. Виды спаек умеренные средней степени выраженные –1 2 3, менструальная функция нормальная гипоменоррея аменорея – 0 2 4, прогностические критерии. Данные ГСГ данные гистероскопии I степень (легкая) – 1-4, II степень (средняя) – 5-8, III степень (тяжелая) – 9-12.

Наиболее распространенной в Европе является классификация, принятая Европейским обществом гистероскопистов в 1995 году, которая была впервые предложена Wamcteker и de Blok [14]. По этой классификации принято выделять 5 степеней тяжести: I степень – единичная тонкая синехия, легко разрушаемая тубусом гистероскопа, устья маточных труб доступны осмотру, свободны; II степень – единичная плотная синехия, не разрушаемая тубусом гистероскопа, устья маточных труб доступны осмотру, свободны; IIa степень – синехии облитерируют внутренний зев, полость матки свободна от адгезий; III степень – множественные плотные синехии, занимающие полость матки, одно из устьев маточных труб облитерировано; IV степень – плотные обширные синехии с частичной облитерацией олости матки, устья маточных труб облитерированы с обеих сторон; Va степень – фиброзирование эндометрия и I или II степень распространённости спаечного процесса; Vб степень – фиброз эндометрия и III или IV степень распространенности спаечного процесса. Nasr и соавт. [14] предложили в 2000 году классификацию, которая включает в себя помимо менструальной функции, данных о степени выраженности синехий, данные акушерского анамнеза женщины. Сравнение результатов классификации Nasr выявило корреляцию у женщин с легкой и тяжелой степенью внутриматочных синехий по классификации March и Европейского общества гистероскопистов, но результаты отличались у женщин с умеренной степенью. Однако, на сегодняшний день, несмотря на то, что после первого описания данной нозологии прошло уже больше 100 лет, не существует оптимальной классификации, которая бы отражала все характеристики и могла бы служить основой для практических рекомендаций врачу клиницисту [1,2,3,10]. В результате проведенных многочисленных исследований было установлено, что главным этиологическим фактором образования внутриматочных синехий является травма эндометрия. К примеру, исследование 1856 случаев внутриматочных синехий, проведенное Schenker, Margalioth в 1982 году [2,5], выявило, что в 88,2% случаев синехии образуются в результате выскабливания, произведенного в сроки 1-4 недели после родов или аборта. Именно в этих случаях эндометрий является наиболее чувствительным к травматическим воздействиям, которые приводят к повреждению его базального слоя и формированию спаек в последующем. Немаловажным является факт зависимости от количества внутриматочных вмешательств в анамнезе, в частности речь идет о гистероскопических операциях: степень тяжести внутриматочных синехий и вероятность рецидива прямо пропорциональны количеству внутриматочных вмешательств [2,8,10,14]. Дискутабельной остается роль инфекционного фактора в развитии внутриматочных синехий. Так, в работах Полищука и соавторов [12,13,14], анализ 171 случая кесарева сечения показал, что у 28 женщин с хроническим эндометритом частота развития внутриматочных синехий не повышалась по сравнению с группой сравнения. Но несмотря на эти данные, многие авторы отводят не последнюю роль в инициации патогенеза внутриматочных синехий воспалительному компоненту. Так, к примеру, тяжелая степень внутриматочных синехий в развивающихся странах, с повсеместным распространением бесплодия, была обусловлена наличием генитального туберкулеза [2,10,13].

Внутриматочные синехии при трансвагинальной эхографии выявляются в виде скоплений ткани, пересекающих полость матки и деформирующих стенки матки. Они могут быть различны по толщине, но эхогенность зависит от прилегающей мышечной оболочки. В случае тяжелых внутриматочных синехий, эхогенность может быть значительно снижена. Типичная картина при УЗ-исследовании представлена гипоэхогенными зонами с участками нормального эндометрия. Тонкий атрофический эндометрий выявляется эхографически при тяжелой степени внутриматочных синехий и свидетельствует о невосприимчивости к эстрогенам. По данным литературы, специфичность указанного метода варьирует от 0% до 97%, что зависит как от квалификации врача, выполняющего процедуру, так и от разрешающей способности используемого аппарата [14,15,16].

В последние годы 3D УЗИ стало методом выбора для выявления внутриматочной патологии. В отличие от 2D УЗИ при использовании трехмерной эхографии получают более четкие панорамные снимки эндометриально-миометриального соотношения [1,5,6,7,10].

Гистеросальпингография является ключевым методом диагностики внутриматочных синехий, выявляющим дефекты полости матки. Однако в отличие от гистероскопии, не может выполняться у женщин с облитерацией цервикального канала или полной облитерацией нижней трети полости матки. Гистеросальпингография используется для определения степени выраженности внутриматочных синехий и их локализации до проведения гистероскопии. Чувствительность данного метода 75-81%, специфичность составляет 80%, положительная прогностическая ценность – 50%. Высокая частота ложно-положительных диагнозов в совокупности с радиационной нагрузкой и инвазивностью процедуры, являются главными недостатками гистеросальпингографии [1,2,10,15].

Гистероскопия является золотым стандартом диагностики внутриматочных синехий. Результаты гистероскопических находок используются в качестве основы многих систем классификаций внутриматочных синехий [1-4,6,8,11,12,14,16].

Процедура расширения цервикального канала с последующим диагностическим выскабливанием слизистой полости матки в течение длительного времени являлась основным методом при лечении внутриматочных синехий, однако имевшие место перфорация матки и неблагоприятные отдалённые терапевтические исходы давали основание считать их устаревшими [1,3,7].

Методика гистеротомии с использованием открытого хирургического доступа имела положительный эффект в нескольких случаях, но в целом оказалась малоэффективной, а с появлением гистероскопии используется в лечении внутрима-

точных синехий крайне редко [14,16,21,22,24].

Хирургический адгезиолизис является на сегодняшний день основным методом, используемым для лечения внутриматочных синехий. Угол обзора и многократное увеличение, достигаемые при гистероскопии, делают её революционной, обеспечивая безопасное и точное воздействие. При синехиях легкой степени манипулирование тубусом гистероскопа оказывается достаточным и не требует расширения цервикального канала. Это минимизирует затраты на анестезиологическое обеспечение и уменьшает длительность оперативного вмешательства. Для проведения хирургического адгезиолизиса используются различные хирургические энергии: механическая, электрическая, лазерная [1,2,3,4,5,10].

Наиболее широко применяется механическое рассечение внутриматочных адгезий. По данным многих авторов, использование механической энергии предупреждает повреждение эндометрия в отличие от электрического воздействия, уменьшает вероятность перфорации матки, улучшает отдалённые репродуктивные исходы [2,3,4,5,610].

Сравнение использования электрической энергии в монополярном и биполярном режиме выявило схожесть по результатам. Однако, биполярный режим обладает сфокусированным воздействием на ткани и для растяжения полости матки используется электролитный раствор, что является важным преимуществом, так как не влияет на состояние пациентки при перегрузке жидкостью [4,6,7,8].

Введение внутриматочной спирали было первой попыткой профилактики рецидивов внутриматочных синехий [1,2,3,4,6]. Регенерация эндометрия в этом случае достигается разобщением стенок матки. Большинством авторов отмечены положительные исходы [1,2,5], однако имела место неопределенность в отношении того, какого вида и размера ВМК использовать. По данным Vesce и соавт. [2,8,11] введение ВМК с медью дало хорошие результаты у 48 пациенток, страдающих функциональной аменореей. Однако, по мнению других исследователей, выделение меди усугубляет травму эндометрия и повышает инфекционный риск [3,12]. Подавляющий эффект левоноргестрел-рилизинг ВМК на эндометрий ограничивает его использование [1,4,]. Т-образный ВМК не обеспечивал разобщения стенок матки из-за малых размеров. Наиболее оптимальной для предотвращения рецидива внутриматочных синехий оказалась спираль трапециевидной формы, не доступная на мировом рынке [2,14].

Известно, что уровень экспрессии генов определяется генетическими особенностями организма человека. Наличие полиморфных генов, которые представлены в популяции несколькими аллелями, формирует разнообразие признаков внутри вида. Одну из ключевых ролей в патогенезе заболевания играют генетические факторы. Поэтому, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) был внедрён в конце XX века и значительно улучшил диагностику заболеваний. Множество работ продемонстрировали целесообразность применения метода ОТ-ПЦР при гинекологических заболеваниях. По данным Goffinet и соавт. [14,16] выявление мРНК гена IL6 в мазках из влагалища связано с преждевременными родами, инфекционным процессом, неонатальной инфекцией. В работе Zariffard M.R. и соавт. [12] доказано, что повышение уровня мРНК генов TLR2, TNF, TLR4 происходит при стимуляции мононуклеаров крови компонентами цервиковагинальных смывов женщин с бактериальным вагинитом (БВ).

В исследовании Бурменской О.В. [6] выявлено, что повышение экспрессии уровня мРНК генов провоспалительных цитокинов IL6, IL1B, TNF, IL8, IL12A, транскрипционного фактора Foxp3, иммуносупрессорных цитокинов TGFβ1, IL10, толл-подобных рецепторов TLR9, TLR2, а также IL2Ra, LIF, VEGFA, характерно для хронического эндометрита. Это явилось основой для предположения о нарушении процессов поддержания гомеостаза в эндометриальной ткани. Анализ образцов с фиброзированием стромы позволил разработать наиболее оптимальные схемы терапии данной патологии. Анализ вышеописанных работ и полученные результаты позволили предположить наличие специфических молекулярно-генетических изменений и при другой внутриматочной патологии. Одним из таких патологических процесов являются в том числе и внутриматочные синехии.

Известно, что формирование внутриматочных синехий обусловлено гипоксией, снижением процессов неоваскуляризации и изменением экспрессии цитокинов, однако точные механизмы недостаточно изучены. В процессе восстановления эндометрия избыточное образование внеклеточного матрикса и усиление пролиферативной активности фибробластов приводит к формированию фиброзных спаек, что подтверждает ведущую роль фибробластов в развитии внутриматочных синехий [15,19,22,24].

Исследования последних лет сообщают о взаимосвязи образования фиброзной ткани с ненормальной экспрессией некоторых цитокинов. Так, трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) – белковая структура, которая контролирует клеточную пролиферацию и дифференцировку, считается центральным медиатором фиброзного ответа, являясь цитокином, индуцирующим синтез фибробластов и сокращение экстрацеллюлярного матрикса [16]. В работе Horbelt и соавт. сообщается о связи TGF-β с фиброзом печени; множество работ посвящено изучению процессов фиброза в почках и легких [17]. Источником TGF-β являются тромбоциты: изоформа высвобождается при дегрануляции тромбоцитов в месте травмы. Секреция его происходит как части неактивного трехстороннего комплекса, состоящего из монодимера TGF-β с пропептидом LAP и молекулы латентного TGF-связывающего белка. После транспортировки комплекса в экстрацеллюлярный матрикс, он взаимодействует с коллагеном, фибронектином и другими компонентами матрикса. В то же время TGF-β является регулятором роста эндометрия человека: клеточные реакции, индуцируемые трансформирующим фактором роста опосредуются через активацию рецепторов серин/треонинкиназы от поверхности клетки к ядру. Известно, что измененная экспрессия комплекса TGF-b в эндометрии человека связана с генетическими аномалиями [18,19]. Изучение регуляции экспрессии генов посредством TGF-β1 через каскад Smad3 – регулятора, задействованных во многих патологических процессах эндометрия [16,17,18,22,23] – на модели фибробластов дермы человека,

Сигнальный путь NF-kB играет одну из важных ролей в большинстве биологических процессов организма человека, таких как воспаление печени, врожденный иммунитет, предотвращение апоптоза и фиброз [15].

Интерлейкин-1β (IL-1β) и другие провоспалительные цитокины индуцируют экспрессию TGF-β в клетках эпителия легких путем активации NF-kB, участии в транслокации p65 в ядро и соединению с TGF-β [275]. Эти данные свидетельствуют о корреляции между NF-kB сигнальным путем и экспрессией TGF-β при фиброгенезе. В работе Xiang Xue и соавт. [16,17] изучена функциональная роль NF-kB сигнального пути при внутриматочных синехиях.

Имунногистохимическое исследование, вестерн-блоттинг и ПЦР позволили обнаружить повышение экспрессии TGF-β и CCN2 в ткани эндометрия женщин с внутриматочными синехиями по сравнению с контрольной группой и у женщин с внутриматочной перегородкой ($p<0.01$). Кроме того, отмечена активация сигнального пути NF-kB, что коррелировало с повышением уровней вышеописанных цитокинов.

Блокирование NF-kB сигнального пути привело к снижению экспрессии TGF-β, что подтвердило полученные данные. Дополнительно обнаружено, что частота рецидивов внутриматочных синехий имеет доза-зависимую взаимосвязь с экспрессией TGF-β и CCN2, что может служить потенциальным предиктором рецидивирования данной патологии.

Одним из важных регуляторов широкого спектра биологических процессов являются микроРНК. Они способны подавлять трансляцию или вызывать распад целевых мРНК. В частности, микроРНК являются важными медиаторами процессов фиброза во многих органах [13,15,17,23].

В работе Xin Liu и соавт. [17,18,22] дифференцированный анализ экспрессии микроРНК и мРНК в эндометрии у женщин с тяжелой степенью внутриматочных синехий в сравнении с нормальным эндометрием выявил, что 26 микроРНК и 1180 мРНК значительно отличались по уровню экспрессии в обеих группах. Из них 16 микроРНК и 54 мРНК перекрывались с генами, предположительно являющимися мишенями регуляции микроРНК и предсказанными генами-мишенями. ПЦР в режиме реального времени выявила положительную регуляцию MIR-513A-5p и MIR-135a-p и деактивацию MIR-543 и их соответствующих генов-мишеней, а также угнетение регуляции ADAM9 и лизил-оксидазы и повышение регуляции CDH2 (N-кадгерина) и COL16A1 (коллаген 16A1). При некоторых фиброзных заболеваниях антифиброгенный эффект показывает ретиноевая кислота (ПТРК). Это соединение представляет собой биологически активное производное витамина А, регулирующее клеточную дифференцировку, пролиферацию и апоптоз [14,15,18,19,22,24].

Таким образом, внутриматочные синехии представляют собой значимую гинекологическую патологию, приводящую к нарушениям репродуктивной функции и обуславливающую высокий процент в структуре маточной формы женского бесплодия. Частота рецидивов после гистероскопического адгезиолизиса остается достаточно высокой, что требует поиска новых методов лечения и профилактики. Большое количество экспериментальных исследований о механизмах формирования и прогрессирования внутриматочных синехий доказывают необходимость дальнейших исследований для более глубокого представления о клинических исходах и вариантах лечения. Новые данные о молекулярно-генетических механизмах развития данного заболевания сделают возможным определение профилактических мер, предупреждающих рецидив, который достигает в тяжелых случаях 62,5% и значительно ухудшает прогноз. Определение генотипического профиля позволит избрать прицельную терапию, основанную на блокировании генов мишеней, что станет предпосылкой для определения женщин высокого риска развития данной нозологии. Изменение медицинской стратегии терапии медицинского аборта, послеродового эндометрита, основанной на уменьшении частоты внутриматочных вмешательств, так же как и изучение и внедрение новых методов, может являться предпосылкой для будущих исследований.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Адамян Л.В. Лапароскопия, гистерорезектоскопия и лазерная хирургия в коррекции пороков развития гениталий / Л.В. Адамян, Е.А. Сорур, К.Д. Мурватов// Акуш. и гинек. 1995. №5. С.23-25.

2. Адамян Л.В. Оценка возможностей современных технических средств в диагностике и хирургическом лечении гиперпластических процессов эндометрия и сочетанной гинекологической патологии /

3. Э.Р. Ткаченко, А.Х. Гайдарова // Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней. Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. М., 2001. С.556-570.

4. Адамян Л.В. Послеоперационные спайки (этиология, патогенез и профилактика) / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Н.А. Мынбаев. М.: Медицина, 1998. 521 с.

5. Адамян Л.В. Эндоскопия в гинекологии / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков. М.: Медицина, 2000. 384 с.

6. Борцвадзе Ш.Н. Современные аспекты дианостики и лечения маточного фактора бесплодия: дис. к.м.н.: 14.01.01 / Борцвадзе Шорена Нугзаровна. М, 2013. 104 с.

7. Бреусенко В.Г. Оперативные методы лечения внутриматочной патологии / В.Г. Бреусенко, Л.М. Каппушева // Новые технологии в гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. М., 2003. С.125-126.

8. Бурменская О. В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы: дис. д-ра. биолог. наук: 03.03.03 / Бурменская Ольга Владимировна. М, 2014. 249 с.

9. Внутриматочная патология: клиника, гистероскопическая диагностика и лечение: учебно-методическое пособие / Под ред. проф. Е.Б. Рудаковой. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 80 с.

10. Волкова Е.Ю. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия /Е.Ю. Волкова, И.Е. Корнеева, Е.С. Силантьева // Проблемы репродукции. 2012. №2. С.57-62.

11. Гинекология: учебник для вузов / Под ред. Г.М. Савельевой. 2-е изд., доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 432 с.

12. Гогоберидзе Т.И. Особенности применения лазерных технологий при лечении заболеваний матки. Дисс. к.м.н. М., 2003. 95 с.

13. NF-kappaB and activator protein1 response elements and the role of histone modifications in IL-1beta-induced TGF-beta1 gene transcription / K.Y. Lee [et al.] // Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950). 2006. Vol. 176(1). P. 603-615.

14. Obstetric complications after treatment of intrauterine synechiae (Asherman's syndrome) / R. Jewelewiez [et al.] // Obstet. Gynecol. 1976. Vol.47. P. 701-705.

15. Olawale B.B. Tubal abnormalities in patients with intrauterine adhesion: evaluation using hysterosalpingography / B.B. Olawale, A.O. Ademola, A.G. Gbadebo // Ann. Afr. Med. 2014. Vol.13. P. 179-183.

16. Tao Z. Expression of adhesion-related cytokines in the uterine fluid after transcervical resection of adhesion / Z. Tao, H. Duan // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2012. Vol.47. P. 734-737.

17. Transgenic mice with increased plasma levels of TGF-b develop progressive renal disease / J.B. Kopp [et al.] // Laboratory Investigation. 1996. Vol. 74. №6. P. 991-1003

18. Latent TGF-b-binding protein 4 mofies muscular dystrophy in mice / A. Heydemann [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. 2009. Vol.119. № 12. P. 3703-3712.

19. Moustakas, A. Smad regulation in TGF-b signal transduction / A. Moustakas, S. Souchelnytskyi, C.-H. Heldin // Journal of Cell Science. 2001. Vol.114. № 24. P. 4359–4369.

20. Changes in endometrial receptivity in women with Asherman's syndrome undergoing hysteroscopic adhesiolysis / N. Malhotra [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. 2012. Vol.286. P. 525–53

21. Detection of interleukin 6 mRNA by RT-PCR in vaginal secretions: association with preterm delivery and neonatal infection in women with preterm labour and intact membranes / F. Goffinet [et al.] // European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2005. Vol. 123. №2. P. 167-17

22. Results of centralized Asherman surgery, 2003-2013 / M.F. Hanstede [et al.] // Fertility&Sterility. – 2015. – Vol. 104(6). – P. 1561-1568

23. Sayasith, K. Expression, Regulation, and Promoter Activation of Vanin-2 (VNN2) in Bovine Follicles Prior to Ovulation / K. Sayasith, J. Sirois, G. Lussier // Biology of reproduction. 2013. Vol.89(4). P. 1-1.

24. Skowronski, M. T. Distribution and quantitative changes in amounts of aquaporin 1, 5 and 9 in the pig uterus during the estrous cycle and early pregnancy / M. T. Skowronski // Reproductive Biology and Endocrinology. 2010. Vol.8. P. 109.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМЫ

У.А. Ташкенбаева, У.Р. Музапова

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Широкая распространенность, длительное хроническое течение заболевания и недостаточно изученный патогенез определяют интерес к проблеме истинной экземы. Целью настоящего исследования было изучение особенностей клинического течения экземы, клинических критериев для постановки диагноза и определение роли нарушений основных систем врожденного и адаптивного иммунитета в развитии воспалительного процесса. С использованием высокочувствительного ИФА для определения цитокинового статуса, молекул адгезии и аффинности сывороточных антител обследован 51 больной истинной экземой. Установлено, что у больных истинной экземой наблюдались изменение соотношения выработки интерлейкинов с преобладанием провоспалительных вариантов, а также дисбаланс в системе иммунорегуляторных цитокинов.

Ключевые слова: истинная экзема, клинические проявления, интерлейкины IL-10, IL-12 и IL-17, молекулы адгезии, аффинность антител, диагностические критерии, непрямая иммунофлюоресценция.

Chin ekzemaning klinik va immunologik xususiyatlari

U.A. Tashkenbayeva, U.R. Muzapova

Kasallikning keng tarqalishi, uzoq surunkali kursi va yetarlicha o‘rganilmagan patogenezi chin ekzema muammosiga qiziqishni aniqlaydi. Ushbu tadqiqotning maqsadi ekzemaning klinik kechish xususiyatlarini, tashxis qo‘yishning klinik mezonlarini o‘rganish va yallig‘lanish jarayonining rivojlanishida tug‘ma va adaptiv immunitetning asosiy tizimlaridagi buzilishlarning rolini aniqlash edi. Sitokin holatini, adezyon molekulalarini va sarum antikorlarining yaqinligini aniqlash uchun yuqori sezgir Elishay yordamida haqiqiy ekzemasi bo‘lgan 51 bemor tekshirildi. Chin ekzemasi bo‘lgan bemorlarda yallig‘lanishga qarshi variantlarning ustunligi bilan interleykin ishlab chiqarish nisbati o‘zgarishi, shuningdek immunoregulyatsion sitokinlar tizimidagi nomutanosiblik aniqlandi.

Tayanch so‘zlar: chin ekzema, klinik ko‘rinishlar, IL-10, IL-12 va IL-17 interleykinlari, adezyon molekulalari, antitelo yaqinligi, diagnostika mezonlari, bilvosita immunofloressensiya.

Clinical manifestations and immunology of nummular eczema

U.A.Tashkenbaeva, U.R. Muzapova

Being a relatively common chronic skin condition with understudied pathogenesis, nummular eczema captures attention of medical researchers. The aim of this wok was to describe clinical manifestations of the disease, revise criteria for its accurate diagnosis and understand the role of malfunctioning components of the adaptive and innate immunities in triggering the inflammatory response. Using high-sensitivity ELISA assays, we assessed the cytokine profiles, determined the levels of adhesion molecules and the affinity of serum antibodies in 51 patients with nummular eczema. The immune profiles of the patients were dominated by proinflammatory interleukins, being deficient in regulatory cytokines.

Key words: nummular eczema, clinical manifestations, interleukins, IL-10, IL-12, IL-17, proinflammatory cytokines, adhesion molecules, antibody affinity, diagnostic criteria, indirect immunofluorescence.

Актуальность изучения экземы обусловлена широкой распространенностью заболевания, затяжным хроническим течением, частыми, длительно протекающими рецидивами, недостаточно изученным патогенезом и сложностями выбора эффективных лечебных мероприятий [1-3]. В настоящее время многими исследователями отмечается значительный рост заболеваемости одной из разновидностей экземы – истинной экземой – на фоне нарастания резистентности к стандартным методам лечения. Согласно современным взглядам, экзема считается полиэтиологическим заболеванием, обусловленным воздействием многочисленных экзогенных и эндогенных факторов [4-6].

В возникновении экземы и хронизации воспалительного процесса определяющую роль играют эндокринные, обменные и нейрогуморальные нарушения, а также генетическая предрасположенность [7-9]. В ряде работ выявлены нарушения со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунитета (угнетение иммунорегуляторного звена иммунитета, дефицит Т-супрессоров на фоне роста активности гуморального звена), что, по мнению авторов этих исследований, имеет значение в развитии истинной экземы и ее рецидивов [10-13].

Установлено также, что истинная экзема нередко протекает с нарушением неспецифической резистентности и функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов, комплементарной системы, усилением процессов перекисного окисления липидов и компенсаторной активации антиоксидантной системы [14,15]. Тем не менее, цитокиновый статус у больных истинной экземой практически не изучен, а единичные работы [10], посвященные данному вопросу, не дают объективного представления о состоянии системы цитокинов и ее участии в развитии патологического процесса. В этой связи представлялось актуальным исследование цитокинов провоспалительного действия (IL-17), а также регуляторных интерлейкинов (IL-10, IL-12) у больных истинной экземой.

Целью работы явилось определение особенностей клинического течения истинной экземы, роли нарушений интерлейкинзависимой модуляции иммунного ответа и неспецифической резистентности в развитии данного дерматоза.

Методы исследование. Работа выполнена на базе Ташкентской областной кожно венерологическим диспансере. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения пациентов в наблюдаемую группу: лица обоих полов старше 18 лет с клиническими проявлениями истинной экземы с давностью заболевания более 6 месяцев на фоне отсутствия иммуносупрессивной терапии в течение последних 6 месяцев. Критерии исключения: тяжелые хронические заболевания, туберкулез, ВИЧ, сифилис, онкологические заболевания, добровольный отказ от участия в исследовании.

Под наблюдением находился 51 больной с истинной экземой (23 мужчины и 28 женщин) в возрасте от 18 до 64

лет. Давность начала заболевания значительно варьировала и составляла в среднем 4,8±0,4 года.

Первые клинические признаки истинной экземы наиболее часто возникали у пациентов в возрастном интервале от 18 до 28 лет. Среди триггерных факторов наиболее часто определялись: воздействие бытовых ирритантов на кожу – у 10 (19,6%) человек, стресс – у 9 (17,6%) больных, нарушение диеты – у 6 (11,8%) пациентов. Микробная экзема выявлена у всех пациентов, причём у 44 (86,3%) больных микробная экзема носила хронический характер, часто рецидивируя. Количество рецидивов колебалось от 2 до 8 в год, а их длительность варьировала от 2-3 недель до 3-х месяцев. Клиническая картина истинной экземы носила яркий, островоспалительный характер. У 21 (41,2%) пациента очаги поражения локализовались на коже верхних и нижних конечностей (тыльной стороне кистей, стоп, предплечий и голеней). У остальных пациентов (58,8%) экзематозный процесс поражал обширные участки кожных покровов, включая кожу спины, плеч, боковых поверхностей туловища и живота. Заболевание обычно начиналось с появления сильно зудящих небольших четко очерченных округлых эритематозного характера очагов, на фоне которых выявлялись миллиарные папулы, папуловезикулы, пустулы, коркочешуйки. Значительно реже у больных истинной экземой появлялись микровезикулы, сопровождающиеся образованием серозных «колодцев» и мокнутия.

При обследовании больных с помощью иммуноферментного анализа определяли уровень IL-10, IL-12 и IL-17 в сыворотке крови. Исследования проводили с помощью иммуноферментного комплекса, состоящего из вошера «Проплан» (Picon, Россия), шейкера «SkyLine» (ELMI, Латвия) и спектрофотометра «Униплан» (Picon, Россия). В качестве диагностических тест-систем использовали коммерческие наборы реагентов (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Иммунофенотипирование мононуклеарных клеток периферической крови проводили методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител серии ИКО. Определение относительной аффинности антител основывалось на применении различных молярных концентраций тиоционата натрия, разрушающего связи комплекса антиген-антитело в твердофазном иммуноферментном анализе. Содержание растворимых антигенов sCD50 и sCD54 определяли иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител ИКО-60 и ИКО-184. Результаты выражались в условных единицах (U/мл). В качестве контроля использовали референсные значения, соответствующие среднестатистическим значениям лабораторных исследований, которые были установлены после обследования людей, не имеющих патологий. Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с помощью программы Microsoft Excel (Windows). Вычисляли средние арифметические значения (M), ошибки средних величин (m). Статистическую значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия значений считали статистически значимыми при вероятности более 95% ($p<0,05$).

Результаты исследования. Проведенные исследования показали, что у больных истинной экземой в периферической крови достоверно повышены концентрации уровня IL-12 (до 159,8±5,9 пг/мл) по сравнению с референсными значениями (32,1±2,6 пг/мл). У всех больных выявлялось повышенное содержание IL-17 (до 6,1±1,0 пг/мл при референсных значениях 0,22±0,1 пг/мл). Уровень IL-10 выраженно снижен (до 4,1±0,18 пг/мл при референсных значениях ±0,2 пг/мл) (см. таблицу). Уровень антигенов sCD50 и sCD54 (196,5±4,6 U/мл и 31,5±2,8 U/мл) незначительно отличался от референсных значений. Вместе с тем, относительное количество мононуклеарных клеток CD50+ и CD54+ (соответственно 79,8±9,9% и 81,8±10,8%) в сыворотке крови больных истинной экземой оказалось достоверно выше нормы (9,3±7,8%). Анализ результатов проведенных иммунологических исследований выявил значительное снижение аффинности сывороточных антител к общей антигенной детерминанте у 26 (51,1%) пациентов с истинной экземой. Нормальные значения аффинности определялись у 25 (49,9%) пациентов, снижение в пределах 500-1000 усл. ед. наблюдалось у 16 (31,4%), ниже 500 усл. ед. – у 10 (19,7%) больных.

Таблица 1

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных истинной экземой

	IL-10 (пг/мл)	IL-12 (пг/мл)	IL-17 (пг/мл)
Больные истинной экземой (n=38)	4,1±0,18*	159,8±5,9*	6,1±1,0*
Референсные значения	14,1±0,2	32,1±2,6	0,22±01

Примечание: * $p < 0,01$ – достоверно по сравнению с контролем (референсными значениями).

Обсуждение результатов. В настоящее время клиническая симптоматика истинной экземы значительно изменилась, что повлекло за собой определенные сложности при постановке диагноза и его дифференциальной диагностике. В частности, отсутствует излюбленная локализация, патологический процесс часто носит инфильтративный характер, редко возникают экссудативные явления в виде везикулезных элементов и микроэрозий.

Проведенные иммунологические исследования показали, что возникновение и последующее течение истинной экземы сопровождается характерными для островоспалительных реакций иммунологическими нарушениями. Однако, в отличие от данных литературы [2], касающихся нарушений продукции IL-1, IL-2 и IL-6, проведенные нами исследования позволили сформировать более объективное представление о направленности изменений в цитокиновой системе у больных истинной экземой. В частности, нами впервые установлено многократное повышение содержания IL-12 и IL-17, указывающее на смещение дифференцировки лимфоцитов Th0 в сторону Th1, что, по всей видимости, приводит к усиленной продукцией провоспалительных интерлейкинов и развитию интенсивной воспалительной реакции в дермо-эпидермальном пространстве. В свою очередь, недостаток выработки IL-10 привел к функциональному нарушению регуляторного звена иммунной системы и развитию патоморфологических изменений, определяющих клиническую симптоматику данного заболевания. Значительный подъем продукции низкоаффинных антител способствовал снижению активности комплементарной системы, опсонизации микробов и выведению бактериальных антигенов из организма. Вместе с тем, низкоаффинные антитела, связываясь с мембранными рецепторами иммунорегуляторных клеток, вызывали повышенную сенсибилизацию к микробным антигенам. Выявленный дисбаланс в системе антигенов адгезии, характеризующийся

снижением растворимых молекул адгезии на фоне значительного роста мембранных форм данных антигенов, способствовал повышенной миграции клеток в очаг воспаления и хронизации воспалительного процесса.

Выводы.

Результаты проведенных исследований показали, что в настоящее время клиническое течение истинной экземы сопровождается частым возникновением данного дерматоза в молодом возрасте, отсутствует излюбленная локализация воспалительного процесса и относительно редко отмечается появление таких экссудативных явлений, как микровезикулы, папуловезикулы, микроэрозии и мокнутие.

Проведенные лабораторные исследования показали роль дисбаланса уровня цитокинов и молекул адгезии в формировании иммунопатологических реакций при истинной экземе. Выявленная тенденция к продукции низкоаффинных антител указывала на снижение резервов естественного антибактериального иммунитета.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Оркин В.Ф., Олехнович Р.М. Микробная экзема (клиника, патогенез, лечение). Дерматовенерология и косметология, 2002; (2): 24-6.

2. Poudel RR, Belbase B, Kafle NK. Nummular eczema. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2015; Jun 15; 5 (3): 27909. DOI: 10.3402/jchimp.v5.27909. eCollection.

3. Абдрахимова Н.А., Надырченко Р.М., Мустафина Г.Р., Хисматуллина З.П., Захарченко В.Д. Эффективность традиционной терапии при микробной экземе. Медицинский вестник Башкортостана. 2013; 8 (4): 27-9.

4. Легессе Дорсисса Гобена, Прохоренков В.И. О патогенезе экземы (обзор литературы). Сибирское медицинское обозрение. 2003; (1): 65-7.

5. Halberg M. Nummular eczema. J Emerg Med. 2012; 43 (5): 327-8.

6. Iliev D, Niedner R. Diagnosis of eczema. Can you recognize what your patient's symptom? MMW Fortschr Med. 2001; Jun 14; 143: 30-3. German.

7. Brown SJ. Molecular mechanisms in atopic eczema: insights gained from genetic studies. J Pathol. 2017; 241 (2): 140-5.

8. Каракаева А. В., Утц С. П. Роль нарушений эпидермального барьера в патогенезе экземы (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2014; 10 (3): 525-30.

9. Kim WJ, Ko HC, Kim MB, Kim DW, Kim JM, Kim BS. Features of Staphylococcus aureus colonization in patients with nummular.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ

У.А. Ташкенбаева, Ф.Ф. Хашимов, У.Р. Музапова

Ташкентская медицинская академия

Экзема в структуре дерматологической заболеваемости составляет от 18 до 40%, а среди разнообразия клинических форм заболевания микробная экзема встречается у 12-27%. Важность, изучаемой проблемы определяется не только ростом заболеваемости; но и особенностями современного течения микробной экземы, которая имеет тенденцию к более тяжелому течению; сопровождается, частыми продолжительными рецидивами, значительным распространением патологического процесса на коже, а также характеризуется резистентностью к стандартным методам лечения. Наличие у больных экземой иммунодефицита по клеточному и гуморальному звеньям способствует формированию очагов хронической инфекции и персистенции на коже преимущественно патогенных микроорганизмов. Нередко очаги микробной экземы формируются на фоне варикозного симптомокомплекса, длительноне заживающих травм, послеоперационных ран, трофических язв.

Ключевые слова: микробная экзема, комплексная терапия, иммунологическое исследование

Mikrobli ekzema kasalligini kompleks davolashni takomallashtirish

U.A. Tashkenbayeva, F.F. Xashimov, U.R. Muzapova

Dermatologik kasallanish tarkibida ekzema 18 dan 40 foizgacha, kasallikning turli xil klinik shakllari orasida mikrobial ekzema 12-27 foizni tashkil qiladi. O‘rganilayotgan muammoning ahamiyati nafaqat kasallanishning oshishi bilan belgilanadi; balki yanada og‘irroq bo‘lishga moyil bo‘lgan mikrobial ekzemaning zamonaviy kursining xususiyatlari; tez-tez uzoq muddatli relapslar, teriga patologik jarayonning sezilarli darajada tarqalishi bilan birga keladi, shuningdek, davolashning standart usullariga qarshilik bilan tavsiflanadi. Ekzema bilan og‘rigan bemorlarda hujayra va gumoral bog‘lanishlarda immunitet tanqisligi mavjudligi surunkali infektsiya o‘choqlarining shakllanishiga va asosan patogen mikroorganizmlarning terisida davom etishiga yordam beradi. Ko‘pincha mikrobial ekzema o‘choqlari varikoz simptomlari majmuasi, uzoq muddatli shifobaxsh jarohatlar, operatsiyadan keyingi yaralar va trofik yaralar fonida shakllanadi.

Tayanch so‘zlar: mikrobial ekzema, kompleks terapiya, immunologik tadqiqot

Improvement of complex therapy of microbial eczema

U.A. Tashkenbayeva, F.F. Khashimov, U.R. Muzapova

Eczema in the structure of dermatological morbidity ranges from 18 to 40%, and among the variety of clinical forms of the disease, microbial eczema occurs in 12-27%. The importance of the problem under study is determined not only by the increase in morbidity; but also the features of the modern course of microbial eczema, which tends to be more severe; accompanied by frequent long-term relapses, a significant spread of the pathological process on the skin, and is also characterized by resistance to standard methods of treatment. The presence of immunodeficiency in cellular and humoral links in patients with eczema contributes to the formation of foci of chronic infection and persistence on the skin of predominantly pathogenic microorganisms. Often, foci of microbial eczema are formed against the background of a varicose symptom complex, long-term healing injuries, postoperative wounds, and trophic ulcers.

Key words: microbial eczema, complex therapy, immunological study.

Экзема является распространенным атопическим заболеванием, протекающим с зудом, нарушением сна и качества жизни. Экзема (от греч. ekzeo – вскипаю) – острое или хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, формирующееся под влиянием экзогенных и эндогенных триггерных факторов и характеризующееся появлением полиморфной сыпи, острой воспалительной реакции, обусловленной серозным воспалением кожи и сильным зудом [9].

Экзема развивается в результате комплексного воздействия экзогенных и эндогенных факторов, среди которых большое значение имеют генетическая предрасположенность, состояние центральной и периферической нервной системы, наличие сенсибилизации к различным аллергенам, патология внутренних органов, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, очаги хронической инфекции (холециститы, аднекситы, ЛОР-патология) и др.

Утрата временной трудоспособности при экземе достигает 36% от всех трудопотерь при дерматозах. В структуре госпитализированных на долю больных экземой приходится более 30%.

Экзема распространена во всех климатогеографических зонах мира. За последние 20 лет отмечается практически десяти кратное увеличение распространенности экземы в мире.

В этой связи, важным аспектом представляется выработка комплексного подхода к различным методикам лечения данного заболевания с учетом современных достижений медицинской науки, в том числе клинической иммунологии. С целью уточнения представления о механизмах развития микробной экземы, пополнения диагностических возможностей, необходимо расширение спектра исследуемых показателей иммунного статуса. Актуальным является направление, посвященное изучению состояния цитокинового статуса при микробной экземе.

В настоящее время перспективным направлением в лечении хронических дерматозов, в частности экземы, является использование не медикаментозных методов.

Это обусловлено нарастающей аллергизацией населения, увеличением антибиотикорезистентной кожной микрофлоры, наличием противопоказаний и побочных эффектов при назначении лекарственных препаратов, увеличением количества сопутствующих заболеваний у пациентов, также высокими ценами на лекарственные препараты. В литературе имеются сведения об успешном клиническом использовании немедикаментозных, нетрадиционных методов лечения экземы.

С учетом механизма действия лазерного излучения на организм разработаны дерматологические показания к лазеротерапии. Однако, в литературе отсутствуют сведения о комбинированном воздействии низко интенсивного излучения лазера и распыленного жидкого лекарственного препарата при лечении микробной экземы.

Цель работы – оценить эффективность применения низко интенсивного лазерного излучения в сочетании с распыленными жидкими лекарственными препаратами на очаги микробной экземы.

Обследования больных проводились в соответствии с поставленными целями и задачами. В стационарных условиях Ташкентской областной кожно-венерологического диспансера проведено обследование и лечение 74 больных микробной экземой, из них 49 (43%) мужчин, 65 (57%) женщин. Возраст больных варьировал от 15 до 76 лет.

Микробная экзема чаще встречается в возрасте от 15 до 40 лет и старше 50 лет. В возрастных группах от 15 до 40 лет и старше 60 лет женщины болеют намного чаще, чем мужчины; в 41-50 лет – мужчины чаще. В возрасте 51-60 лет заболеваемость у мужчин и женщин одинаковая.

Тяжесть течения микробной экземы оценивали по шкале EASI (Eczema Area and Severity Index). Расчет индекса EASI основана объективной оценке (интенсивности и распространенности кожных поражений). Каждый из четырех объективных признаков (эритема, инфильтрация/папулы, экскориации и лихенизация) оценивался по 4-х уровневой шкале: 0 – отсутствие, 1 – слабые, 2 – умеренные, 3 – сильные.

Распространенность поражения кожи оценивалась по правилу «девятки», где за единицу принята площадь ладонной поверхности кисти. Индекс EASI рассчитывался по формуле: EAS/=A+B+C+D, где A – общая сумма баллов (выраженность и распространённость кожного процесса) на коже лица, B – общая сумма баллов (выраженность и распространенность кожного процесса) на коже туловища, C – общая сумма баллов (выраженность и распространенность кожного процесса) на коже верхних конечностей и D – общая сумма баллов (выраженность и распространенность кожного процесса) на коже нижних конечностей.

Оценка интенсивности зуда производилась при помощи следующих параметров: 0 баллов – отсутствие зуда, 1 балл – слабый, 2 балла – незначительный, 3 балла – средней интенсивности, 4 балла – сильный.

Оценка эффективности терапии МЭ проводилась с использованием клинических критериев: выздоровление, значительное улучшение, улучшение, без эффекта. Под выздоровлением понимали полное разрешение очагов МЭ. Значительным улучшением считали стойкую положительную динамику процесса, характеризующуюся уменьшением EASI в 4 раза. Под улучшением – медленную, но положительную динамику с уменьшением EASI в 2 раза. Учитывалась трансформация непрерывного течения заболевания в рецидивирующее. Фиксировались переносимость лечения и медикаментозные осложнения.

Лечебным эффектом считалось полное исчезновение или уменьшение индекса EASI на 50% и больше.

Иммунологические исследования выполнены в соответствии с рекомендациями ВОЗ и отечественных авторов (Петров Р.В. и соавт., 1992; Сидоренко Г.И. и соавт., 1992; Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И., 1995; Хаитов Р.М., 2002) на базе иммунологического отделения Республиканского центра Дерматовенерологии и косметологии. В контрольную группу вошли 64 донора Ташкентского областного диспансера, в возрасте 18-55 лет (48,2±2,1), 50 мужчин и 14 женщин. Все они не имели каких-либо хронических заболеваний уха, горла и носа, других органов и систем, по данным комплексного обследования были признаны здоровыми.

Обследованные лица контрольной группы не имели признаков различных синдромов поражения иммунной системы.

Иммунологические методы исследования включали

определение субпопуляций лимфоцитов с помощью моноклональных антител серии ИКО. Вычисляли процент лимфоцитов крови, экспрессирующих CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95, HLA DR маркеры. Одновременно проводили клинический анализ крови для определения абсолютного количества клеток (DahlR., 1993).

Содержание иммуноглобулинов A, M, G в сыворотке определяли методом Манчини (радиальная иммунодиффузия). Для оценки состояния нейтрофилов периферической крови использовали полистеральный латекс (Диа М, Россия); устанавливали процент клеток, фагоцитирующих частицы. Гемолитическую активность комплемента CH50 миелопероксидазы определяли с помощью стандартных реакций. Концентрацию ИНФ-γ (пг/мл) и интерлейкинов ИЛ-1а, ИЛ-lß, ИЛ-8, ФНО-ά (пг/мл) в сыворотке крови исследовали с помощью твердо фазного иммуноферментного анализа на многоканальном спектрофотометре «DynatechMR 5000» (США) при длине оптической волны 492 нанометра.

Для обработки численного материала нами использовались современные методы многомерного статистического анализа с оценкой достоверности диагностической значимости каждого показателя иммунного гомеостаза: дескриптивная статистика, корреляционный, факторный, кластерный и дискриминантный анализ (Айвазян С.А., Мхитарян В.С., 1998; Гланц С., 1999; Боровиков В.П., 2001; АППА. А., Ansen S.P., 1984; Altman D.O., 1991). Обработка полученных данных проводилась в среде специализированного пакета «Excel» фирмы «Microsoft» и в системе «Statistica6.0» фирмы «StatSoft» (США). Все величины переводились в значения, принятые в системе единиц СИ.

Согласно целями задачам исследования все пациенты были распределены по полу, возрасту, степени тяжести процесса, клинической форме процесса, а затем разделены на 2 группы: 1-я группа (основная), 58 человек, 2-я группа (сравнения) 56 больных. В комплекс лечебных мероприятий входила гипоаллергенная диета с исключением облигатных и причинно-значимых аллергенов, ограничение контакта с возможными аллергенами в быту.

Все больные микробной экземой получали: дезинтоксикационную терапию, антигистаминные, гипосенсибилизирующие, седативные препараты. Местно-анилиновые красители.

Для второй группы (сравнения) использовали комбинированное лекарственное средство, содержащее бетаметазон адипропионат 0,05%, гентамицина сульфат 0,1 % и клотримазол 1%.

Для первой группы (исследования) использовали лазерную физиотерапевтическую установку Комбис-1, которая позволяет осуществить комбинированное воздействие низко интенсивным излучением лазера и распыленными жидкими лекарственными препаратами на очаги микробной экземы.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. У наблюдавшихся больных были установлены различные формы микробной экземы в разных стадиях болезни. Среди наблюдавшихся нами больных типичная форма микробной экземы и варикозная выявлялась с частотой (55,3% – 63 больных и 28,9% – 33 больных соответственно). Паратравматическая – у 18 больных (15,8%). У 51человек (44,7%) отмечено обострение хронической микробной экземы, у 47 (41,2%) – подострое течение. В анамнезе этим больным проводились различные варианты терапии, преимущественно антибиотикотерапия в сочетании с наружной терапией кортикостероидным препаратом. Ранее лечение не получали 16 пациентов (14,1%) с острым течением.

У большинства больных – 79 (69,3%) – обострения микробной экземы, происходили чаще в осенне-зимне-весеннее время года, у 35 (30,7%) – в любое.

У 67 (58,8%) больных патологический процесс на коже носил распространенный характер, у 47 (41,2%) – ограниченный. Следует отметить, что среди 63 больных с типичной формой микробной экземы распространенный процесс имели 49 (77,7%) пациентов, из 33 с варикозной –14 (42,4%), из 18 с паратравматической – 4 (22,2%).

Очаги МЭ преобладали на кистях (39,2%), ягодицах и голенях (по 24,3%), на предплечьях (21,6%) и лице (18.9%). Реже локализовались на стопах (13,5%) и бедрах (12,2%). Типичная локализация на открытых участках кожного покрова (лицо, шея, кисти, стопы) была (77%) больных. Верхние конечности вовлекались в процесс чаще, чем нижние (73% против 56,8%).

Основным показателем оценки тяжести микробной экземы является индекс EAS1. Исходные значения индекса EASI у всех пациентов колебались в пределах 4,5 до 26,7 и в среднем, составили 18,6. Была установлена положительная корреляция зависимости возраста и течения экземы (r=0,3) у больных в возрасте старше 50 лет.

Наиболее тяжелое течение отмечалось у больных в возрасте от 51 до 60 лет – индекс EAS1 25,12±0,26 и в возрасте от 61 до 76 лет – индекс EASI 32,49±2,16.

Сопутствующие заболевания были выявлены у 89 (78%) больных, причем 21 (18,3%) пациент имели сопутствующие аллергические заболевания.

Анализ показателей клеточных факторов иммунитета у обследованных пациентов показал, что в группе больных МЭ отмечается повышение уровней: общего количества лимфоцитов, клеток экспрессирующих на своей поверхности HLA-DR, CD3+, CD4+, CD25+, CD95+ маркеры, индекса CD4+/CD8+ и снижение содержания клеток, экспрессирующих CD8+, CD16+ маркеры и фагоцитарной активности лейкоцитов.

Различия между группами обследованных пациентов достоверны с высокой степенью значимости по следующим показателям: количество клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD8+, CD16+ ($p<0,05$), HLA-DR, CD25+,CD95+ ($p<0,01$), иммунорегуляторный индекс и ФАЛ ($p<0,05$). Достоверность различий между группами нами оценивалась с помощью дисперсионного анализа.

Изменения в клеточном звене выражаются в его угнетении, о чем свидетельствует низкий по сравнению с данными здоровых доноров уровень клеток экспрессирующих CD8+ маркеры, что приводит к повышению иммунорегуляторного коэффициента. Повышенный коэффициент CD4+/CD8+ у больных МЭ, указывает на остроту процесса. Кроме того увеличение иммунорегуляторного индекса в исследуемой группе сопутствует аллергическим реакциям.

Снижение клеток экспрессирующих CD8+, CD16+ маркеры, возможно, связано с их перераспределением в очаг воспаления в коже, что сопровождается их гибелью и понижением уровня в крови. Низкая концентрация клеток экспрессирующих CD8+, CD16+ маркеры компенсируется

общим увеличением содержания лимфоцитов.

Тенденция к более высокому содержанию клеток экспрессирующих CD4+ маркеры ни как не определяет лучший антибактериальный иммунный ответ, о чем свидетельствует выраженная клиническая картина. По-видимому, отсутствие защитного потенциала связано с тем, что в ходе иммунного ответа на инфекционный агент необходима последовательная активность включения различных популяций Т-хелперов.

Повышенный уровень готовности клеток к апоптозу (запрограммированная гибель клеток) – увеличение количества клеток экспрессирующих CD95+ маркеры может указывать на снижение от относительного количества клеток экспрессирующих на своей поверхности CD8+, CD16+ и CD20+ маркеры за счет этого механизма.

Выводы

1. Данные клинических и бактериологических исследований у больных с микробной экземой позволяют прогнозировать течение заболевания и развитие распространенного процесса.

2. Развитие микробной экземы обусловлено в 66,7% случаев ассоциациями стрептококка со стафилококком или с грамотрицательной флорой.

3. У пациентов с микробной экземой отмечается достоверное повышение уровня клеток, экспрессирующих CD95+, CD25+ и HLA-DR+ маркеры, индекса CD4+/CD8+, сывороточных концентраций IgA, ИЛ-8, ИЛ-1ά и снижение уровня клеток, CD8+, CD16+ маркеры, а также фагоцитарной активности лейкоцитов, активности комплемента, сывороточных концентраций ИЛ-1β,ФНО-ά1, ИНФ-γ.

4. Больные с микробной экземой имеют два типа иммунного ответа по наиболее значимым показателям, включенным в разработанную математическую модель) (лимфоциты, клетки, экспрессирующие CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+, CD95+, HLA-DR+ маркеры). Первый тип иммунного ответа сопровождался распространенностью кожного процесса. Второй тип иммунных реакций взаимосвязан с локализованными формами микробной экземы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Кутасевич Я.Ф., Ищейкин К.Е., Зюбан И.В., Мангушева В.Ю. Дифференцированный подход к диагностике и наружной терапии экземы//Дерматологія та венерологія. 2018. №1. С. 50-55.
2. Калюжная Л.Д. Принципиальное новое направление в наружной терапии истинной экземы// Укр. журн. дерматол., венерол.,косметол. 2005. №1 (16). С. 42-46.
3. Ласиця О.Л., Ласица Т.С., Недельска С.М. Алергія дитячого віку. К.: Книга плюс, 2004. 368 с.
4. Буянова О.В., Василюк О.Я. Нові підходи до лікування истинной экземы// Укр. журн.дерматол., венерол., косметол. 2005. №2 (17). С. 43-46.
5. Мачарадзе Д.Ш. Топические ингибиторы кальциневрина при истинной экземы// Вопросы современной педиатрии. 2004. Т. 3, №5. С. 53-58.
6. Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Белькова Ю.А. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения в отношении Staphylococcus aureus. Результаты Российского многоцентрового исследования. М, 2003. С.16.
7. Гинтовт Е.А., Горланов И.А., Леина Л.М., Клятышева Г.С. Опыт лечения детей с истинной экземы, осложненным пиодермией/ Первый Российский конгресс дерматовенерологов: Тез. научн. работ. Санкт-Петербург. 2003. С. 186-188.
8. Kalthoff F., Chung J., Musser P., Stuetz A. Pimecrolimus does not affect the differentiation,maturation and function of human monocytederived dendritic cells, in contrast to corticosteroids // Clin. Exp. Immunol. 2003. Vol. 133. P. 350-359.
9. Abeck D., Метре M.Staphylotoccus aureus coloni Tation in atopic dermatitis and its therapeutic implications // Br. J. Dermatol. 1999. Vol. 139. P. 13-16.

ПСОРИАЗ И COVID-19 ИНФЕКЦИЯ

У.А. Ташкенбаева, С.А. Усманалиев

Ташкентская медицинская академия

На сегодняшний день точно неизвестно, влияет ли псориаз и препараты для его лечения на риски передачи коронавирусной инфекции или течение COVID-19. Учитывая частоту встречаемости псориаза среди кожных заболеваний необходимо провести анализ течения псориаза при коронавирусной инфекции, что даст дальнейшую перспективу в поисках наиболее щадящей терапии данной категории больных.

Ключевые слова: COVID-19, псориаз, биотерапия.

Psoriaz va COVID-19 kasalligi

U.A. Tashkenbaeva, S.A. Usmanaliev

Bugungi kunga kelib, psoriza kasalligi va uni davolashda qo‘llaniladigan preparatlar koronavirus infeksiyasining yuqish xavfiga yoki COVID-19 kechishiga qanday ta’sir qilishi aniq emas. Teri kasalliklari orasida psoriaz kasalligining uchrash chastotasini hisobga olgan holda, koronavirus infektsiyasida psoriazning kechishini tahlil qilish kerak, bu bemorlarning ushbu toifasi uchun eng maqbul terapiyani izlashda istiqbolli ahamiyat kasb etadi.

Tayanch so‘zlar: COVID-19, psoriaz, bioterapiya.

Psoriasis and COVID-19 infection

U.A. Tashkenbaeva, S.A. Usmanaliev

To date, it is not known for sure whether psoriasis and drugs for its treatment affect the risks of transmission of coronavirus infection or the course of COVID-19. Considering the causes of occurrence of psoriasis among skin diseases, it is necessary to analyze the course of psoriasis in coronavirus infection, which will give further progress in the search for the gentlest therapy for this category of patients.

Key words: COVID-19, psoriasis, biotherapy.

В начале 2020 года всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально объявила COVID-19 (coronavirus disease 2019) чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение [1]. И уже в марте 2020 года COVID-19 инфекция была объявлена пандемией [2].

Несмотря на то, что у большинства заразившихся течение болезни асимптомное или легкое, у ряда больных оно приобретает угрожающий характер и способно привести к смерти. Тяжелая форма заболевания обусловлена такими факторами, как более старший возраст, сопутствующие заболевания сердца, легких, почек и метаболические заболевания, такие, как диабет и ожирение [3].

Как показывают многочисленные научные данные, несмотря на то, что пациенты с тяжелым псориазом имеют высокие риски заражения коронавирусной инфекцией, COVID-19 в этой группе протекает довольно легко. Однако многие специалисты столкнулись с необычным обострением псориатического процесса уже после перенесенной инфекции, причин которого может быть несколько. С одной стороны, кожа является одним из органов-мишеней для SARS-CoV-2, с другой – обострения могут быть вызваны реакциями иммунной системы на инфекцию. Также не исключается влияние специфической терапии на течение псориатического процесса. Сочетания всех этих факторов и могут приводить к обострению псориаза с преобладанием эритродермии и токсического компонента. Пациенты с псориазом более склонны к развитию этих заболеваний [4]. При заражении COVID-19 инфекцией по возможности следует избегать длительного применения системных стероидных препаратов для лечения псориатического артрита. В случае необходимости дозу следует снижать до минимальной, которая необходима для достижения терапевтического эффекта. Длительное применение системных стероидных препаратов в момент острой коронавирусной инфекции может быть связано с худшими исходами COVID-19. Важно отметить, что стероиды могут и улучшать исходы COVID-19, когда назначаются госпитализированным пациентам с потребностью в оксигенотерапии [5].

Согласно рекомендациям NPF (National Psoriasis Foundation) по лечению COVID-19 приведены в соответствие с рекомендациями Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC). Пациенты с псориазом и коронавирусной инфекцией должны получать терапию препаратами с доказанной пользой при COVID-19. Лечение госпитализированных пациентов должно включать консультации с ревматологами, дерматологами и/или инфекционистами в случае необходимости [6].

Так амбулаторным пациентам с высоким риском тяжелой формы COVID-19 и/или госпитализации рекомендованы: сотровимаб и коктейль из касиривимаб с имдевимабом. Уже госпитализированным пациентам с тяжелым течением COVID-19 рекомендовано назначение препаратов дексаметазон, ремдесивир, барицитиниб в комбинации с ремдесивиром и тоцилизумаб в комбинации с дексаметазоном [7].

Системные ГКС не противопоказаны для лечения COVID-19 и не должны исключаться из опасения перед обострением псориаза после их отмены. Однако назначение системных ГКС при COVID-19 инфекции при наличии тяжелого активного течения псориаза может усугубить течение последнего в дальнейшем. Следовательно, на сегодняшний день появляется необходимость в поисках альтернативных схем лечения псориаза учитывая тяжесть течения новой COVID-19 инфекции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Li X, Wang W, Zhao X. Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV. J Med Virol. 2020;92(5):501-511. https://doi.org/10.1002/jmv.25701

2. World Health Organization. COVID-19 Situation report – 51. 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311- sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e5710. Accessed: July 11, 2020.

3. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan [published correction appears in Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):540]. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):221-236. Published Jan 28, 2020. https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902

4. Свечникова Е.В., Маршани З.Б., Фомин К.А., Евдокимов Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция в аспекте псориаза. Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(3):77 84. Svechnikova E.V., Marshani Z.B., Fomin K.A., Evdokimov E.Yu. New coronavirus infection in the aspect of psoriasis. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2021;20(3):77-84. (InRuss.) https://doi.org/10.17116/klinderma20212003177

5. Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. Viruses. 2020;12(5):526. Published May 10, 2020. https://doi.org/10.3390/v12050526

6. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. Trends Microbiol. 2016;24(6):490-502. https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003

7. Yeung ML, Yao Y, Jia L, et al. MERS coronavirus induces apoptosis in kidney and lung by upregulating Smad7 and FGF2. NatMicrobiol. 2016;1(3): 16004. PublishedFeb 22, 2016. https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.4

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ СООТНОШЕНИЯ ТРОМБОЦИТОВ И ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РОЗАЦЕА

С.С. Агзамходжаева, Б.С. Азизов

Ташкентский Государственный стоматологический институт

Изучена прогностическая ценность иммунологических маркеров PLR, NLR и SII у 38 пациентов с эритемато-телеангиэктатическим и папуло-пустулезным подтипом розацеа в возрасте от 18 до 63 лет. Группу контроля составили 20 здоровых. В сравниваемых группах отмечена статистически значимая разница в среднем объеме тромбоцитов (PLT), в соотношении нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), тромбоцитов и лимфоцитов (PLR), а также в показателях индекса системного иммунного воспаления (SII).

Ключевые слова: розацеа, маркеры воспаления крови

Rosacea bilan og‘rigan bemorlarda trombotsitlar va limfotsitlar nisbatining prognostik qiymati

S. S. Agzamhodjaeva, B.S. Azizov

PLR, NLR va SII immunologik markerlarining prognostik qiymati qizilo‘ngachning eritematotelangiektatik va papulopustulyar subtiplari bo‘lgan 38 nafar 18 yoshdan 63 yoshgacha bo‘lgan bemorda o‘rganildi. Nazorat guruhi 20 nafar sog‘lom odamdan iborat edi. Taqqoslangan guruhlarda trombotsitlarning o‘rtacha hajmi (PLT), neytrofil-limfotsitlar nisbati (NLR), trombotsitlar-limfotsitlar nisbati (PLR), shuningdek, tizimli immun yallig‘lanish indeksi (SII) bo‘yicha statistik jihatdan sezilarli farqlar mavjud edi.

Tayanch so‘zlar: rosacea, qon yallig‘lanish belgilari.

Prognostic role of platelet/lymphocyte ratio in patients with rosacea

S.S. Agzamkhodjaeva, B.S. Azizov

The prognostic value of immunological markers PLR, NLR and SII was studied in 38 patients with erythematotelangiectatic and papulopustular subtype of rosacea aged 18 to 63 years. The control group consisted of 20 healthy people. In the compared groups, there was a statistically significant difference in the average platelet volume (PLT), in the ratio of neutrophils and lymphocytes (NLR), platelets and lymphocytes (PLR), as well as in the index of systemic immune inflammation (SII).

Key words: rosacea, blood inflammatory markers.

Розацеа – хроническое воспалительное заболевание кожи лица, которое главным образом поражает людей со светлой кожей и, как правило, начинается в среднем возрасте. В структуре дерматологической патологии розацеа составляет от 2% до 10% (Адаскевич В.П., 2005). Типичные клинические признаки включают эритему, приливы, телеангиэктазии, папулы и пустулы, расположенные на центральной части лица. Хотя распространенность розацеа наиболее высока среди белого населения североевропейского происхождения, недавние исследования показали, что розацеа часто встречается у людей с широким спектром расового/этнического происхождения и типов кожи. Отмечается поздняя диагностика заболевания у обладателей более темных типов кожи из-за трудности распознавания эритемы и телеангиоэктазии на темной коже. Исследования, проведенные во всем мире, показали корреляцию между розацеа и такими факторами, как более жаркий климат и повышенное пребывание на солнце [1,23,14]. Не исключается провоспалительное действие ультрафиолетового излучения на кожу, а также присутствие клещей демодекса.

Целью исследования было изучить показатели общего анализа крови и маркеры системного воспаления у пациентов с розацеа.

Материалы и методы: В исследование были включены 38 пациентов с диагнозом розацеа с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулезным подтипом в возрасте от 19 до 63 лет, средний возраст составил 37.5±14.7 лет. Группу контроля составили 20 здоровых человека, аналогичных по возрасту и полу. Давность заболевания составила от 3 месяцев до 16 лет.

В исследовании изучается прогностическое значение трех маркеров: отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR-neutrophil lymphocyte ratio –нейтрофильно-лимфоцитарный индекс), отношения тромбоцитов к лимфоцитам (PLR-platelet-lymphocyte ratio – тромбоцито-лимфоцитарный индекс) и индекса системного иммунного воспаления (SII-systemic immune-inflammation index – индекса системного иммунного воспаления) при розацеа. Проводилось так же внутригрупповое исследование этих показателей при разных подтипах заболевания. Исследование было направлено на установление взаимосвязи между NLR, PLR, SII и тяжестью течения разных подтипов розацеа. NLR рассчитывали путем деления абсолютного количества нейтрофилов (ANC) на абсолютное количество лимфоцитов (ALC); PLR рассчитывали путем деления абсолютного количества тромбоцитов (PLT) на абсолютное количество лимфоцитов (ALC). Материалом для исследования показателей клеточного иммунитета служила периферическая кровь пациентов с изучением вышеуказанных субпопуляций.

Результаты исследования: согласно классификации розацеа, предложенной G. Plewig и A.M. Kligman (1994), эритематозно-телеангиэктатический подтип регистрировался у 16 больных (42,1%), папуло- пустулёзный подтип – 20 (52,6%). Кроме того, у 2 больного (5,2%) диагностировано фиматозное состояние (ринофима). У 24 (63 %) пациентов с розацеа был обнаружен Demodex fol. Распределение больных по клиническим формам розацеа представлено в таблице 1.

При изучении показателей крови были выявлены статистически значимые различия ($p<0.05$) по следующим показателям: общее количество тромбоцитов (PLT) в группе сравнения было выше, чем в группе контроля, и составило 297,7*109/L, отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) составило 169,4 в группе сравнения и 117,5 в группе контроля, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) – 2,92 в группе сравнения и 1,9 в группе контроля, IgA – 2,43 и 1,7 г/л, IgG – 11,84 и 10,23 г/л соответственно, индекс системного иммунного воспаления (SII) составил – 925,6 (рис.1, 2).

Таким образом, в сравнении с контрольной группой индекс PLT у пациентов с розацеа был значительно выше. Кроме

Таблица 1

Признак	Исследуемая группа (n=38)	Контрольная группа (n=20)
Возраст – лет	37,5±14,7	35,2±9,1
Мужской пол – абс (%)	20 (53%)	11 (55%)
Женский пол – абс (%)	18 (47%)	9 (45%)
St.localis:		
эритема – абс (%)	38 (100%)	-
телеангиэктазии – абс (%)	34 (89%)	-
папулы – абс (%)	20 (53%)	-
пустулы – абс (%)	20 (53%)	-
Ринофима – абс (%)	2(5%)	-
Локализация:		
щеки – абс (%)	38 (100%)	-
лоб – абс (%)	20 (53%)	-
крылья носа – абс (%)	18 (47%)	-
подбородок– абс (%)	18 (47%)	-
Demodex fol.– абс (%)	24 (63%)	-
Жалобы:		
зуд – абс (%)	38 (100%)	-
жжение – абс (%)	20 (53%)	-
чувство стягивания – абс (%)	10 (26%)	-
повышенная чувствительность – абс (%)	10 (26%)	-
Астено-невротический синдром – абс (%)	16 (21%)	2 (10%)
Сахарный диабет – абс (%)	4 (10,5%)	1 (5%)
Микоз стоп – абс (%)	4 (10,5%)	-
ЖКТ:		
гастродуоденит – абс (%)	6 (16%)	2 (10%)
холецистит– абс (%)	6 (16%)	-
гастрит – абс (%)	4 (10,5%)	2 (10%)



Рис. 1. Значение индексов воспаления в исследуемой и контрольной группе (p<0.05)

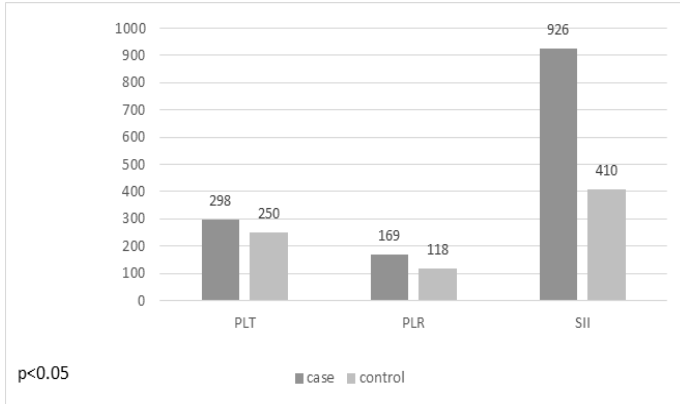


Рис. 2. Роль тромбоцитов в патогенезе розацеа. Сравнение показателей, включающих тромбоциты, в исследуемой группе и группе контроля (p<0.05)

того, показатели PLR и NLR в группе больных были выше, чем у здоровых людей.

Обсуждение: Розацеа – это хронический воспалительный дерматоз лица, характеризующийся частыми рецидивами, сопровождающимися стойкой эритемой, телеангиэктазиями, появлением папул и пустул. Хроническое воспаление играет ключевую роль в патогенезе розацеа и появлении клинических симптомов. Конкретная причина повышения уровня воспалительных медиаторов при заболевании неизвестна [17].

В качестве диагностических биомаркеров многих заболеваний, связанных с воспалительными процессами, используются показатели общего анализа крови [7,9].

В литературе имеется множество исследований, изучающих параметры ОАК как маркеры системного воспаления. Сообщалось также, что индексы NLR, PLR, LMR, уровень С-реактивного белка (CRP), средний объем тромбоцитов

(MPV), который определяется как маркер активации тромбоцитов, были связаны с прогнозом и клинической тяжестью течения различных заболеваний [4,6,15]. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), согласно недавним исследованиям, можно использовать как маркер воспаления при многих заболеваниях [10,12].

Kim и коллеги обнаружили статистически значимую взаимосвязь между повышенными уровнями NLR и PLR и псориазом и псориатическим артритом. Кроме того, было обнаружено, что как NLR, так и PLR является прогностическим показателем развития псориатического артрита [12]. Zaragoza et al. сообщили, что повышенное значение NLR при карциноме Меркеля может быть связано с повышенным риском смертности [16]. Atas et al. обнаружили, что С-реактивный белок и NLR были статистически выше у пациентов с красным плоским лишаем по сравнению с контрольной группой [17].

Существует несколько исследований, изучающих параметры крови при розацеа. Akin Belli и соавторы в своем исследовании проанализировали соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) у 60 больных розацеа в сравнении с контрольной группой, а также изучили взаимосвязь между этими показателями и метаболическими нарушениями у больных розацеа. Они сообщили, что NLR, показатели липопротеинов низкой плотности (LDL), общего холестерина, триглицеридов, С-реактивного белка, средних уровней систолического и диастолического артериального давления и наличие резистентности к инсулину были значительно выше у пациентов с розацеа по сравнению с контрольной группой. Они сообщили, что уровни NLR и резистентности к инсулину в их исследовании подтверждают предыдущие исследования, указывающие на повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с розацеа. [13].

В нашем исследовании мы изучали воспалительные параметры крови при розацеа. Были выявлены статистически значимые различия по показателям PLT, PLR, NLR, SII – в группе сравнения эти показатели оказались статистически значимо выше, чем в группе контроля.

Мы также исследовали эти показатели у пациентов с розацеа в зависимости от подтипа розацеа. Для этого пациенты с розацеа были разделены на 2 подгруппы – ЭТП и ППП. Было обнаружено, что различия в NLR и PLR у пациентов с ЭТП и ППП были статистически значимыми только по сравнению с контрольной группой. По остальным показателям статистически значимой разницы между группами не было.

Таким образом, мы изучили взаимосвязь между биомаркерами системного воспаления и тяжестью течения заболевания. У всех больных розацеа были определены высокие значения изучаемых показателей. Однако, при сравнении этих же показателей в подгруппах в зависимости от подтипа розацеа статистических значимых различий не было обнаружено. Результаты исследования позволяют считать предварительные показатели NLR, PLR и SII полезными прогностическими индикаторами заболевания у пациентов с ранней стадией розацеа.

Заключение: Полученные результаты показывают, что системные воспалительные маркеры в образцах периферической крови могут иметь диагностическую ценность в группах высокого риска с розацеа. Существующие методы диагностики следует сочетать с оценкой маркеров системного воспаления в клинической практике. Необходимы дальнейшие проспективные исследования, включающие большее число пациентов, чтобы определить, можно ли использовать параметры воспаления в крови такие, как NLR, PLR и SII в качестве маркеров заболевания при розацеа. Кроме того, проспективные исследования, сравнивающие данные длительного наблюдения за больными розацеа, позволят оценить изменения уровней маркеров воспаления в течение заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Халед А., Хаммами Х., Зеглауи Ф. и другие. Розацеа: 244 случая в Тунисе. Tunis Med. 2010; 88: 597-601.

2. Мигель-Гомес Л., Фонда-Паскуаль П., Вано-Гальван С., Карильо-Хихон Р., Муньос-Зато Э., Экстрафациальная розацеа с преимущественным поражением кожи головы., Индийский J Dermatol Venereol Leprol. 2015; 81: 511-513.

3. Ertam İ, Güler N. Etiopathogenesis of rosacea. Turkiye Klinikleri J. Cosm Dermatol-Special Topics. 2018;11:1-8.

4. Mustafa Korkut, Hamit Hakan Armağan. Can NLR, PLR and LMR be used as prognostic indicators in patients with pulmonary embolism? Bosn J Basic Med Sci. 2021 Aug 1;21(4):501.

5. Bakar Ö, Demirçay Z. The etiopathogenesis and the new classification system of rosacea. Türkderm. 2007;41:77-80.

6. Falay Gur T, Erdemir AV, Gurel MS, Kocyigit A, Guler EM, Erdil D. The investigation of the relationships of demodex density with inflammatory response and oxidative stress in rosacea. Arch Dermatol. Res.2018;310:759-767

7. Akarsu M, Dikker O. The neutrophil lymphocyte rate and mpv relationship with helicobacter pyloripositivity. Dicle Med J. 2019;46:201-207.

8. Ucuz İ, Özcan Ö, Mete B, Arı A, Tetik B, Yıldırım K. Evaluation of inflammatory markers in childhood-onset psychiatric disorders by using artificial intelligence architectures. Anatolian Journal of Psychiatry. 2019.

9. Asahina A, Kubo N, Umezawa Y, Honda H, Yanaba K, Nakagawa H. Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: response to therapy with biologics. J Dermatol. 2017;44:1112-1121.

10. Yazici S, Yazici M, Erer B, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. Platelets.2010;21:122-125.

11. Fan Z, Tang S. Mean platelet volume and platelet count are elevated in patients with subacute thyroiditis. Clin Lab. 2017;63:1487-1492.

12. İslamoğlu ZGK, Demirbaş A. Evaluation of complete blood cell and inflammatory parameters in patients with alopecia areata: their association with disease severity. J Cosmet Dermatol. 2019. https:// doi.org/10.1111/jocd.13131.

13. Kim DS, Shin D, Lee MS, et al. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. J Dermatol. 2016; 43: 305-310.

14. Akin Belli A, Kara A, Ozbas GS. Can hematologic parameters be an indicator of metabolic disorders accompanying rosacea? Acta Dermatovenerol Croat. 2017;25:145-150.

15. Erbağcı Z. Rosacea: current thoughts on classification and ethiopathogenesis. T Klinikleri J Dermatol. 2005; 15: 105-116.

16. Zaragoza J, Kervarrec T, Touzé A, et al. A high neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential marker of mortality in patients with Merkel cell carcinoma: a retrospective study. J Am Acad Dermatol. 2016; 5: 712-721.

17. Ataş H, Cemil BÇ, Kurmuş GI, Gönül M. Assessment of systemic inflammation with neutrophil-lymphocyte ratio in lichen planus. Postepy Dermatol Alergol. 2016; 33: 188-192.

18. Gökçe C, Aycan-Kaya Ö, Yula E, et al. The effect of blood glucose regulation on the presence of opportunistic Demodex folliculorum mites in patients with type 2 diabetes mellitus. J Int Med Res. 2013;41:1752-1758.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗАХ

А.Ш. Ваисов, Ф.Б. Миродилова, Н.С. Саипова, Ф.Х. Аббасханова
Ташкентская медицинская академия

В статье представлены сведения по патологии печени при хронических дерматозах, а также о возможностях фармакологической коррекции нарушений ее функции. Применения экстракта плаценты человека при заболеваниях печени различной этиологии позволяет рассматривать его в качестве возможного компонента рациональной комплексной терапии хронических дерматозов.

Ключевые слова: гепатопротекторы, экстракт плаценты человека, хронические дерматозы.

Surunkali dermatozlarda gepatoprotektorlardan foydalanish samaradorligi

A.Sh. Vaisov, F.B. Mirodilova, N.S. Saipova, F.X. Abbosxonova

Maqolada surunkali dermatozlarda jigar patologiyasi, shuningdek, uning funktsiyalarining buzilishini farmakologik tuzatish imkoniyatlari haqida ma'lumot berilgan. Turli xil etiologiyalarning jigar kasalliklarida odam yo'ldoshining ekstraktidan foydalanish uni surunkali dermatozlar uchun oqilona kompleks terapiyaning mumkin bo'lgan komponenti sifatida ko'rib chiqishga imkon beradi.

Tayanch so'zlar: gepatoprotektorlar, odam yo'ldoshi ekstrakti, surunkali dermatozlar.

Efficiency of use of hepatoprotectors in chronic dermatosis

A.Sh. Vaisov, F.B. Mirodilova, N.S. Saipova, F.Kh. Abbaskhanova

The article presents data on the preservation of the liver in chronic dermatoses, as well as on the possible consequences of pharmacological correction of the expansion of its function. The use of human placenta extract in liver diseases of various etiologies allows us to consider it as a possible component of the conservative complex therapy of chronic dermatoses.

Key words: hepatoprotectors, human placenta extract, chronic dermatoses.

Печень выполняет в организме многообразные функции, важнейшими из которых являются барьерная, гомеостатическая, синтетическая, обезвреживающая, депонирующая, метаболическая, экскреторная. При заболеваниях печени, особенно инфекционного и токсического генеза, развиваются значительные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты. Кроме того, большинство лекарственных веществ метаболизируется в печени, располагающей для этого набором универсальных ферментных систем. В связи с этим можно предположить, что не существует лекарств, которые в определенных условиях не вызывали бы повреждения данного органа [1].

Повреждения, возникающие при патологических процессах в печени, могут приводить к серьезным нарушениям метаболизма, иммунного ответа, детоксикационной и антимикробной функций. Многие болезни печени, заканчивающиеся выздоровлением, оставляют «след» метаболического нарушения, который сохраняется на многие годы, и нередко переходит в болезнь, требующую лекарственной коррекции [1]. Для фармакотерапии подобных нарушений функции печени часто используют гепатопротекторные средства.

Группа гепатопротекторов гетерогенна и включает вещества различного химического строения с разнонаправленным воздействием на метаболические процессы. Несмотря на многолетний клинический опыт и большое количество проведенных научных исследований, границы их применения до сих пор не очерчены [2].

Ряд таких дерматозов, как псориаз, экзема, атопический дерматит, липоидный некробиоз, характеризуются мультифакторным генезом на фоне генетической предрасположенности [3], нейрогенных, иммунологических изменений [4] и обменных нарушений [5], включая поражение эндокринных желез, желудочно-кишечного тракта [6], в том числе печени.

Существует этиопатогенетическая связь между псориазом и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Некоторые провоспалительные цитокины, синтезированные лимфоцитами и кератиноцитами в коже больных псориазом, включая IL6, IL17 и TNFa, могут способствовать системной резистентности к инсулину, что является общим патогенетическим звеном этих патологий [7].

С другой стороны, НАЖБП, особенно ее тяжелые формы, способны усугублять инсулинорезистентность, способствуя развитию дислипидемии, увеличению синтеза провоспалительных, прокоагулянтных, прооксидантных и профибогенных медиаторов (CRP, IL6, фибриноген, ингибитор активатора плазминогена-1 и фактор роста опухоли-ß) в печени. Все эти процессы могут быть вовлечены в патогенез псориаза, стимулируя пролиферацию кератиноцитов и воспаление кожи [8].

Применение экстракта плаценты в комплексной терапии АтД (n=60, 18-52 лет, средний возраст 28±4 лет, 65% женщин) приводило к более выраженному уменьшению основных клинических симптомов АтД по сравнению с применением стандартной терапии. Пациенты группы 1 (опытная группа, n=30), 20 женщин и 10 мужчин, средний возраст 25±3,2 лет, получали стандартную терапию АтД за исключением системных глюкокортикостероидов: топические глюкокортикостероиды, индифферентные смягчающие и увлажняющие средства, антигистаминные препараты и экстракт плаценты. Пациенты группы 2 (контрольная группа n=30), 19 женщин и 11 мужчин, средний возраст 30±1,4, получали только стандартную терапию АтД за исключением системных ГКС. Разность по индексу SCORAD была больше в группе 1 по сравнению с группой 2 [9].

Инъекционные препараты на основе стандартизированных гидролизатов плаценты человека используются в современной медицине уже более 60 лет. Основное направление использования инъекционных препаратов ГПЧ – повышение ресурсов регенерации организма, восстановление паренхимы печени, ранозаживление, повышение противовирусного и антибактериального иммунитета, снижение хронического воспаления. Включение препаратов ГПЧ в комплексную терапию позволяет достичь лучших результатов при лечении хронических дерматозов.

Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали эффективность использования плацентарной терапии в качестве гепатопротекторов, поскольку они содержат HGF, способствующий восстановлению паренхимы печени. При назначении плацентарных препаратов происходило увеличение скорости регенерации печени после гепатэктомии, отмечалась минимизация патологических изменений печени (некроз гепатоцитов, жировая инфильтрация печени). При алкогольном поражении печени нормализовался уровень аланинаминотрансферазы и общего билирубина, уменьшался некроз гепатоцитов; при парацетамоловом поражении отмечались нормализация уровня креатинина и уменьшение жировой инфильтрации. Прием плацентарного препарата сопровождался также нефропротекторным и кардиопротекторным эффектами. В клинической практике, подтвердились отчетливые гепатопротекторные свойства плацентарной терапии. Гепатопротекторный эффект плацентарной терапии был в большей степени выражен при исходно повышенном уровне печеночных трансаминаз, который к концу лечения нормализовался. Стабилизировался также уровень холестерина и липидов сыворотки крови [10].

Работы по применению плацентарных экстрактов для иммуномодуляции и для ускорения ранозаживления составляют 2/3 всех исследований экстрактов плаценты [11,12,13].

Феномен плацентарной терапии вызывает интерес, как у клиницистов, так и у биологов, физиологов и других специалистов. В связи с этим проводились и проводятся многочисленные клинические и лабораторные исследования, показавшие широкий диапазон эффективности плацентарных препаратов на организм человека.

Биологически активные вещества, содержащиеся в гидролизате, стимулируют регенерацию (пролиферацию) гепатоцитов, проявляют дезинтоксикационные свойства, снижают отложение липидов и холестерина в печеночных клетках, повышают активность тканевого дыхания, активизируют обмен веществ в печени, снижают интенсивность развития соединительной ткани в печени.

Результаты фундаментальных и клинических исследований ГПЧ указывают на широкий спектр клинических применений ГПЧ, стандартизированных по составу: от иммуномодуляции и ранозаживления, до нейротрофических эффектов, нормализации пигментации кожи, гепатопротекции [14]. Систематический анализ данных по фармакологии и доказательной медицине ГПЧ позволил выделить ряд направлений терапевтического использования препаратов ГПЧ: эстетическая медицина, терапия, гинекология, для повышения адаптационных резервов организма. Все эти эффекты ГПЧ, наблюдавшиеся при внутримышечном и внутривенном введении, способствуют улучшению качества и длительности жизни пациентов [15].

Цель работы: оценить клиническую эффективность гидролизата плаценты человека (Юнисента) в комплексной терапии хронических дерматозов.

Материалы и методы: Под нашим наблюдением находилось 57 пациентов (13 женщин и 44 мужчин) в возрасте от 22 до 60 лет с хроническими дерматозами с различными сопутствующими заболеваниями, в том числе псориаз был у 27 больных, нейродерматозы (диффузный нейродермит, почесуха, кожный зуд) – 30 пациентов.

Исследования проводили в Республиканской клинической кожной больнице.

Исследовали образцы крови 57 больных ХД. Для контроля исследовали образцы крови 20 здоровых доноров. Исследован уровень ферментов печени. В целом у 37 (78%) больных отмечались сочетанные или изолированные нарушения содержания исследованных величин. Только у 17 пациентов сопутствующие заболевания в анамнезе отсутствовали. В остальных случаях имели место различные сочетания патологии гепатобилиарной системы, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений (сахарный диабет, дислипидемия).

Со стороны гепатобилиарной системы были зарегистрированы следующие заболевания: жировой гепатоз (n=8) и хронический холецистит (n=12), у остальных пациентов с изменениями биохимических показателей крови (n=37) сопутствующий диагноз не установлен. Все пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по гендерному, возрастному составу и распространенности сопутствующих заболеваний.

В 1-ю группу были включены 30 пациентов – 24 (80%) мужчин, 6 (20%) женщины; средний возраст – 43,5 года; средняя продолжительность анамнеза заболевания – 14,5 года. С псориазом больных было 17 человек, с нейродерматозами – 13.

Пациентам 1-й группы была назначена комплексная терапия, включавшая гепатопротектор экстракт плаценты (Юнисента, страна производства: Южная Корея). Биологически активные вещества, содержащиеся в гидролизате, стимулируют регенерацию (пролиферацию) гепатоцитов, проявляют дезинтоксикационные свойства, снижают отложение липидов и холестерина в печеночных клетках, повышают активность тканевого дыхания, активизируют обмен веществ в печени, снижают интенсивность развития соединительной ткани в печени. Препарат назначался по схеме: внутривенно капельно 2 мл (200 мг гидролизата плаценты) препарата растворяли в 200 мл физиологического раствора, через день, на курс лечения 10 инъекций. В составе основной терапии пациенты получали гипосенсибилизирующую терапию, витаминотерапию, препараты с гепатотоксическим потенциалом – метотрексат (n=7), УФБ-терапию (n=10), ПУВА-терапию (n=44).

2-я группа состояла из 27 пациентов – 18 мужчин и 9 женщин. Средний возраст составил 46 лет; средняя продолжительность анамнеза заболевания – 13,6 лет. С псориазом больных было 10 человек, с нейродерматозами – 17.

В составе основной терапии пациенты 2-й группы, как и 1-й, получали витаминотерапию, гипосенсибилизирующую терапию, эссенциальные фосфолипиды препараты с гепатоксическим потенциалом – метотрексат (n=12), УФБ-терапию (n=16), ПУВА-терапию (n=6).

Все больные с псориазом находились в прогрессирующей стадии, преимущественно отмечался смешанный тип обострений. Дебют заболевания был у троих пациентов, в остальных случаях – многолетнее течение от 3-х до 15 лет, с частыми рецидивами. Кожный процесс при псориазе характеризовался распространенной локализацией очагов поражения на туловище, разгибательной поверхности предплечий и голеней, на волосистой части головы, а также в области мелких суставов кистей рук и пальцев стоп. Элементы поражения папулы и бляшки. У всех пациентов определялась положительная триада симптомов Ауспитца, у 19 больных – положительный феномен Кебнера с высоким индексом PASI.

Нейродерматозы, в том числе кожный зуд, почесуха, диффузный нейродермит отмечались у 30 больных. Клинически отмечались морфологические элементы, характерные для этих заболеваний. У пациентов с почесухой это были круп-

ные папулы буровато-ливидного цвета, изолированные, локализованные на конечностях (предплечья, голени), сильно зудящие, с эрозированной поверхностью вследствие расчесов. Отмечался эволюционный полиморфизм – вторичная пигментация, атрофические рубчики. У больных нейродермитом наблюдались распространенные папулезные высыпания на коже туловища, боковых поверхностях живота, на спине, экскориации, зуд, отмечались сухость кожи (ксероз), участки лихенификации. У больных нейродермитом, кожным зудом и почесухой отмечались разнообразные фоновые заболевания, характерные для данной геронтологической группы – заболевания ССС, ЦНС, ЖКТ, в разных сочетаниях.

Результаты и обсуждение. Эффективность терапии оценивали: 1) по «утилитарным критериям» – динамике клинических проявлений, регрессу местных симптомов воспаления и субъективных ощущений, развития нежелательных побочных эффектов; 2) по показателям качества жизни – уменьшение страдания (устранение зуда); 3) по нормализации лабораторных показателей.

Результаты биохимического анализа крови 30 пациентов 1-й группы, проведенного до начала лечения, выявили следующие отклонения: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) отмечалось у 42%; активности щелочной фосфатазы (ЩФ) – у 53,4%; уровни креатинина и общего билирубина превышали нормальные значения у 36,3%. В 74% случаев имел место, повышенный уровень общего холестерина.

Результаты биохимического анализа крови пациентов 2-й группы, проведенного до начала терапии, показали повышение уровня АЛТ и общего билирубина у 32% пациентов, у ⅓ больных наблюдался повышенный уровень содержания АСТ, и холестерина в крови, более чем у 52% – повышенный уровень ЩФ, а у 19% пациентов уровень креатинина в крови превышал значения нормы.

В динамике биохимических показателей крови после завершенного курса терапии в группе с использованием препарата Юнисента отмечалось статистически значимое снижение значений всех биохимических показателей, по сравнению с исходными уровнями. Активность АЛТ снизилась до 63,3±10,8 Ед/л; АСТ – до 32,0±13,8 Ед/л; ЩФ – до 118,3±24,3 Ед/л; уровень общего билирубина – до 22,0±4,5 мкмоль/л. В группе эссенциальными фосфолипидами достоверно снизились только активность АЛТ до 45,9±18,1 Ед/л и ЩФ – до 155,4±31,2 Ед/л.

Для объективной оценки степени тяжести течения заболевания и эффективности проводимой терапии у всех наблюдаемых пациентов псориазом использовали индекс PASI, а у больных с нейродерматозами индекс SCORAD.

В процессе лечения отмечена положительная динамика клинических проявлений, снижение индекса PASI, SCORAD на 75% по сравнению с исходными значениями, уменьшение субъективных ощущений. В процессе терапии побочных реакций на лекарственные средства комплекса специфической терапии не выявлены.

В 1-й группе больных с хроническими дерматозами после 5 инъекции экстракта плаценты произошло снижение PASI на 38%, после 10 инъекции – на 84% ($p<0,01$). Во 2-й группе больных после 5 инъекции эссенциальных фосфолипидов произошло снижение PASI на 35%, после 10 инъекции – на 80% ($p<0,01$).

Таким образом, более раннее разрешение высыпаний на коже у больных псориазом констатировано у лиц, получивших в составе комплексной терапии препарат Юнисента.

Заключение. Вовлечение печени в патологические процессы при ряде дерматозов обусловливает необходимость дальнейшего изучения возможностей ее фармакологической защиты при этих заболеваниях. В частности, адекватная гепатопротекция является одним из компонентов рациональной фармакотерапии хронических дерматозов.

Включение в комплексную терапию препарата Юнисента является вполне обоснованным и по своей эффективности не уступает другим гепатопротекторам. При этом Юнисента в дозировке 2 мл 1 раз в сутки через день в составе комплексной терапии значительно уменьшает площадь и тяжесть кожных проявлений, что выражается в снижении индексов PASI и SCORAD.

Таким образом, использование Юнисента позволяет не только нормализовать основные биохимические показатели печени, но и способствует более отчетливому разрешению кожных высыпаний на коже.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени. Леч врач 2002;6:55-58.

2. Буеверов А.О. //Болезни органов пищеварения. 2001. Т.3, №1. С.16-18.

3. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. В 2 т. Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева М: Медицина 1999;1600.

4. Учайкин В.Ф., Арчаков А.И., Ипатова О.М. и др. Фосфоглив. Лечение и защита печени. Пособие для врачей. М., 2004.

5. Повалий Т.М., Логинова Т.К., Шарапова Г.Я., Гусев С.А. Количественный анализ холестерина мембран кератиноцитов эпидермиса при псориазе. Вестн. дерматол. и венерол. 1997;1:4-6.

6. Ипатова О.М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике. М 2005;318.

7. Pietrzak D., Pietrzak A., Krasowska D. et al. Digestive system in psoriasis: an update // Arch. Dermatol. Res. 2017; 309 (9): 679-93. DOI: 10.1007/s00403-017-1775-7.

8. Mantovani A., Gisondi P., Lonardo A. et al. Relationship between NonAlcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis: A Novel Hepato-Dermal Axis? // Int. J. Mol. Sci. - 2016; 17 (2): 217.

9. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Шабанова И.Ф., Каримова И.М. Первый опыт применения препарата Лаеннек при атопическом дерматите в России. Российский аллергологический журнал. 2010. №1. С. 97-104.

10. О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, В.А. Максимов, Л.Б. Лазебник, Р.Г. Сайфутдинов, А.И. Пальцев, Г.А. Елизаветина, Е.А. Диброва, О.А. Громова, Т.Б. Топчий. Лаеннек-новый гепатопротективный препарат для лечения стеатогепатитов различной этиологии. Кремлевская медицина, 2017, С65-67.

11. И.В. Кузнецова, Т.В. Шевелева, О.С. Побединская, Ю.Б. Успенская, А.В. Гилельс, Использование плаценты человека с целью лечения по поводу недостаточной пролиферации эндометрия. Гинекология, 2013, С44-48.

12. А.В. Рассохин. Тканевая плацентарная терапия. Санкт-Петербург.ЭЛБИ-СПб.2014, С10.

13. А.Н. Ильницкий, В.А. Максимов, И.М. Каримова, Н.М. Позднякова. Антивозрастная медицина: вопросы гепатологии. Пособие для врачей. Москва. Издательство АдамантЪ.2016, 37 с.

14. О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Е.А. Диброва, И.М. Каримова, А.В. Гилельс, Е.В. Кустова. Мировой опыт применения препаратов из плаценты человека: результаты клинических и экспериментальных исследований. Пластическая хирургия и косметология, 2011, №3, с. 385-576.

15. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гилельс А.В., Диброва Е.А., Гришина Т.Р., Волков А.Ю., Лиманова О.А., Томилова И.К., Демидов В.И. Препараты плаценты человека: фундаментальные и клинические исследования. Врач. 2014;4:67-72.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ЛИНИИ ФАТИДЕРМ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ДЕРМАТОЗОВ У ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ СПОРТСМЕНОВ

О.С. Имамов, Г.Ш. Тохтаев

Ташкентская медицинская академия

В статье приводятся данные о эффективности лечебно-гигиенических препаратов линии фатидерм в профилактике и лечении дерматозов у профессиональных.

Ключевые слова: неинвазивная диагностика дерматозов, нормальная микрофлора кожи, микробиота кожи при дерматозах, лечения, профилактика, спортсмены, Фатидерм.

Professional sportchilarda dermatozlar profilaktikasi va ularni davolashda fatiderm liniyasi davolash-gigiyenik preparatlarining samaradorligini baholash

O.S. Imamov, G‘.Sh. Toxtayev

Maqolada turli yo‘nalishdagi professional sportchilarda dermatozlar profilaktikasi va ularni davolashda fatiderm liniyasi davolash-gigiyenik preparatlarining samaradorligi haqida ma’lumotlar keltirilgan.

Tayanch so‘zlar: dermatozlarning noinvaziv diagnostikasi, normal teri mikroflorasi, dermatozlarda teri mikrobiotasi, sportchilar, Fatiderm.

Evaluation of the effectiveness of medical and hygienic products of the fatiderm line in the prevention and treatment of dermatosis in professional athletes

O.S. Imamov, G.Sh. Toxtayev

The article presents data on modern methods of diagnosing functional features of the skin under sports loads of different orientation.

Key words: noninvasive diagnosis of dermatoses, normal skin microflora, skin microbiota with dermatoses, athletes, prevention, treatment, Fatiderm.

Введение. В Республике Узбекистан в соответствии с фундаментальным проектом (ССВ-Ф-003 «Исследование молекулярно-генетических и биохимических механизмов формирования оппортунистических инфекций у больных аллергодерматозами и разработка новых способов терапии на основе использования природных ресурсов» и в рамках прикладного гранта ПЗ-20170922154 «Разработка новых лекарственных средств для наружной терапии при аллергодерматозах, приготовленных на основе природного сырья Узбекистана» при поддержке ООО «Фати-люкс», был разработан новый отечественный лечебно-косметический препарат наружного действия «Фатидерм», обладающий увлажняющим, тонизирующим и регенерирующим действием [3; с.30-32,22; с.52-54].

Инновационная кремнийсодержащая линия «Фатидерм» отвечает всем требованиям, предъявляемым к универсальному средству для терапии и профилактики различных заболеваний кожи [2; с.24-26]. Данные средства состоят из комплексов кремнистых (SiO2) и редкоземельных (REE) лечебных минералов Узбекистана, обеспечивающих целенаправленный транспорт низкомолекулярных компонентов через клеточные мембраны в глубокие слои кожи, стимулируя тем самым синтез коллагена и эластина, а также репарацию эпидермального барьера кожи. Комплекс лечебных минералов SiO2 (36 мг/л), Na (319 мг/л), K (13 мг/л), Ca (28 мг/л), Fe (0,3 мг/л), Co (0,0002 мг/л), Ni (0,002 мг/л), REE (0,0013 мг/л), а также Au, Tb, Sm, Dy, Gd, Er, Ho, Tm, воздействуя на хелатирующие белки нейтрофилов, способствует разрушению биопленок, тем самым подавляя рост бактерий [2; с.52-54, 24; с.24-26].

Препараты линии Фатидерм рекомендуются в качестве наружной терапии при различных дерматозах (аллергодерматозы – атопический дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, экзема, угревая болезнь, а также при псориазе, заболевания волос, нарушением пигментации), при косметических дефектов кожи (пост акнэ, пигментации), а также при воспалительных процессах слизистых оболочек, обусловленные условно-патогенными микроорганизмами (слизистой полости рта и урогенитальной системы), красном плоском лишае [3; с.30-32,20; с.34-38,23; с.44-51,29; с.18-26]. Их состав обеспечивает возможность эффективного лечебного ухода за особо чувствительными участками кожи.

Тоник и спрей «Фатидерм+» предназначен для лечения заболеваний кожи, волос, ногтей и слизистых оболочек: активизирует процессы регенерации клеток кожи и слизистых оболочек, обладает антиоксидантным, тонизирующим свойствами, оказывает омолаживающее действие, стимулирует рост волос, ногтей, также способствует снижению воспалительного процесса и уменьшению уровня колонизации условно-патогенных микроорганизмов (Stafhylococcus spp. E. Coli, candida spp., вирусов) в очагах поражения, восстанавливает естественный pH кожи. Наличие минералов (Na, K, Ca, Mg, Fe, Zn, Au и др.) повышает лечебный эффект лекарственных препаратов. Тоник «Фатидерм+» наносится на кожу, придатки, слизистые оболочки полости рта и урогенитальной системы 3-5 раза в день. Длительность применения зависит от состояния кожно-слизистого процесса и не ограничена по времени. Противопоказания: индивидуальная непереносимость. Спрей «Фатидерм+» распыляется по всему кожному покрову, перед нанесением встряхивать, после высыхания через 5-7 минут наносить мази или крема. Рекомендуется при экссудативных поражениях.

Фатидерм крем, Дисдерм – препарат наружного действия, имеющий в составе ланолин, высококачественное оливковое масло и активизированный кремнистый раствор. Наносится на пораженные участки 2 раза в день 10 дней. Обладает регенерирующим, увлажняющим, смягча-

ющим, омолаживающим и очищающим свойствами. Присутствие кремния и обогащенного минерала с высоким содержанием двух- и трехвалентного железа, кальция, магния, калия, фосфора способствует восстановлению функции фибробластов, активизирует метаболизм и питание клеток, повышает упругость и эластичность всех типов кожи, придает коже выраженную мягкость и бархатистость, имеет эффект лифтинга, а также усиливает рост ногтей. Благодаря составляющим компонентам кремнию, кремнистым водам с содержанием кремнистой кислоты (52 мг/л), лечебным (Pb, Mg, Sr, Cu, Zn, Se, J, Mn, Cd, Zn, Fe, Cs) и REE-элементам (La, Ce, Pr и Nd) крем способствует подавлению роста условно-патогенных микроорганизмов на коже (Staphylococcus spp., E. coli, Candida spp.) и обладает выраженными противовоспалительными и бактериостатическими свойствами. Увлажняющий, регенерирующий крем «Дисдерм» рекомендуют для сухой и чувствительной кожи [5].

Грязевая маска «Фатидерм-М» – это высокоминерализованная натуральная грязь хлор-магний-кальциевого типа, содержит соединения магния, кальция, калия, брома, железа, йода, марганца, цинка, меди, кобальта, а также полевые шпаты, слюду, кварц, белую глину, бетонит и другие компоненты. Ввиду повышенной минерализации характеризуется активным терапевтическим действием. Способствует ускорению разрешения инфильтративно-воспалительных процессов кожи при аллергических дерматозах и других хронических дерматозах [4,5]. Грязевую маску «Фатидерм-М» для лечения инфильтративно-воспалительных процессов (при эритематозно-сквамозных формах с лихенификацией, пруригинозных, лихеноидных формах).

Для лечения угревой сыпи использовали крем «Фатидерм», для лечения грибковых поражений кожи и крупных складок – крем и тоник «Фатидерм+» (Fatiderm-plus) в соответствии с рекомендациями производителя. Для профилактики микотических поражений при гипергидрозе применяли «Фатидерм+» (Fatiderm-plus). Лечение проводили 2 раза в день в течение 10 дней, с последующим назначением в качестве наружной поддерживающей терапии сроком на 1-2 месяца.

Эффективность лечения оценивали по динамике кожных проявлений и микробиологических показателей, нормализации pH, гидро-липидных свойств кожи и числу рецидивов.

В соответствии с поставленными в работе задачами дальнейшая тактика включала терапевтический и предиктивный этапы. Учитывая результаты обследования. Наблюдаемый контингент был распределен в 2 подгруппы – терапевтическую и предиктивную (профилактическую).

Терапевтическая группа сравнения. В эту группу было включено 148 спортсменов с дерматологическими заболеваниями – микозы крупных складок и стоп, кератомикозы, пиодермии, акне, аллергодерматозы, ксероз кожи. Лечение проводили в 2 группах сравнения. В 1-й группе больные получали лечение согласно традиционному алгоритму по стандартам, рекомендованным МЗ РУз. 2-я группа, наряду с общепринятой терапией в комплексном лечении дополнительно использовали препараты линии Фатидерм.

Результаты исследования показали, что во 2-й группе больных, получавших наружную терапию с использованием комплексного метода метода (тоник «Фатидерм+», грязевая маска «Фатидерм+», увлажняющий крем «Дисдерм»), динамика разрешения кожного патологического процесса заметно отличалась от показателей 1-й группы (таблица 1).

Динамика дерматологических индексов на фоне лечения в двух группах представлена в таблице 2. Было установлено, что степень тяжести по данным ДИШС у больных 2-й группы в среднем составила 26,9±0,1 баллов, тогда как у больных 1-й группы в среднем 27,1±0,1 баллов. У пациентов 2-й группы на фоне использования пошаговой схемы лечения индекс ДИШС снизился в 3,7 раза и составил в среднем 6,2±0,1 баллов, тогда как в 1-й группе индекс ДИШС снизился в 1,9 раза и составил в среднем 9,1±0,1 баллов ($p<0,05$).

Как видно из представленных данных, в группе больных, получавших комплексную наружную терапию с применением препаратов фатидерм, индекс SCORAD снизился в 2,1 раза по сравнению с показателями до лечения ($p<0,05$). Такая же тенденция отмечалась и в группе больных, получавших стандартную наружную терапию с применением стандартной терапии, однако индекс SCORAD снизился лишь в 1,3 раза ($p<0,05$ по сравнению с группой 2).

Таблица 1

Сравнительная оценка ДИШС на фоне пошаговой инновационной наружной терапии больных с дерматозами (баллы)

ДИШС	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эритема	2,6±0,2	0,8±0,1*	2,7±0,2	0,8±0,1
Отек	2,9±0,1	1,2±0,1*	2,8±0,2	0,5±0,2
Мокнутие	1,9±0,3	1,1±0,2	2,3±0,4	0,9±0,2
Лихенификация	2,8±0,1	1,6±0,1*	2,9±0,4	0,8±0,1*
Папулы	2,5±0,3	1,5±0,1*	2,8±0,2	0,7±0,1*
Сухость	2,6±0,1	0,9±0,2	2,9±0,4	0,9±0,2
Шелушение	2,4±0,2	0,8*±0,2	2,8±0,3	0,8±0,2*
Эрозии	2,5±0,1	0,9±0,2	2,8±0,3	1,0±0,1
Зуд	3,8±0,1	1,5±0,2*	3,9±0,1	0,8±0,3*

Примечание: * – $p<0,05$ по отношению к показателям до лечения.

Таблица 2

Показатели индексов SCORAD и ДИШС у больных аллергическими дерматозами на фоне получаемой терапии (M±m)

группа	Индекс SCORAD		Индекс ДИШС	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	84,3±2,9	66,3±2,8*	27,1±0,1	9,1±0,1*
2	82,3±2,7	40,1±1,7*	26,9±0,1	6,2±0,1*

Примечание: * – значимые различия по отношению к показателям до лечения (p<0,05).

Динамика кожного патологического процесса на фоне комплексного лечения с включением препаратов линии фатидерм во 2-й группе заметно изменялась в положительную сторону: среди клинических симптомов отмечали значительное уменьшение эритемы (на 67,5%), уменьшение отечности на 84%, шелушения на 73,5%, разрешение лихенификации и папулезных элементов на 78,6% (p<0,05). На фоне разрешения кожного патологического процесса отмечалось значительное уменьшение субъективных ощущений зуда – на 86,8%. Полученные данные свидетельствовали о снижении Пруриндекса в 3,2 раза по сравнению с исходным показателем до лечения.

Сравнительный клинический анализ наружной терапии у больных с 1-й группы, получавших традиционную терапию, также показал эффективность лечения. Однако, интенсивность субъективных ощущений снижалась лишь на 67,6% до среднего значения 1,2±0,2 баллов (p<0,05). При сравнительном анализе обеих групп во 2-й группе наблюдалось полное выздоровление в сопоставимые сроки, нормализация показателей микробиоценоза кожи.

При профилактическом использовании препаратов фатидерм во 2-й группе при предсоревновательных тренировках в сроки наблюдения до 6 мес. рецидивы заболевания также не отмечались.

Как следует из данных таблицы 3, применение новой наружной терапии способствовало значительному снижению показателя колонизации S. aureus в 43,5 раза по сравнению с показателем до лечения (p<0,05). При этом во 2-й группе уровень колонизации снизился в 18,8 раза и составил в среднем 97,4±8,9 КОЕ/см2, что превышало показатели 1-й группы в 2,6 раза (p<0,05).

Анализ результатов микробиологических исследований свидетельствует о подавлении роста стафилококковой флоры. В процессе лечения восстанавливались показатели функционального состояния кожи, повышались ее барьерно-защитные свойства. Следует отметить, что во время использования пошаговой наружной терапии ни у одного больного не отмечалось значимых побочных эффектов, потребовавших отмены терапии или специального лечения.

Таблица 3

Сравнительная характеристика степени колонизации Staphylococcus spp. у больных с дерматозами на фоне пошаговой наружной терапии и стандартного лечения (КОЕ/см²)

Группа	S. aureus, до лечения	S. aureus, после лечения
1	1832,4±614,7*	97,4±8,9**
2	1618,9±418,2*	37,2±5,9**
Контрольная группа длвч	17,6±11,5	

Примечание: * – значимые различия по отношению к показателям здоровых лиц (p<0,05). ** – значимые различия по отношению к показателям до лечения (p<0,05).

Предиктивная группа включала 24 спортсменов, у которых, несмотря на отсутствие клинических проявлений дерматозов, были выявлены. изменения микрофлоры кожи и показателей функционального состояния (pH, влажность, жирность). Данный факт может расцениваться как фактор риска развития заболеваний кожи при последующих возрастающих нагрузках. В связи с этим для предотвращения симптомов дерматозов спортсменам было рекомендовано профилактическое применение лечебно-гигиенических препаратов спрей и тоник фатидерм. В контрольных исследованиях функциональных показателей барьерных свойств кожи отмечалась нормализация микрофлоры и гидро-липидной манттии кожи.

На наш взгляд, такое противомикробное действие линейки «Фатидерм» объясняется входящим в ее состав компонентом – активизированным кремнистым раствором, ионный состав которого обогащает минеральный состав кальпротектина – хелатирующего белка в нейтрофилах, что способствует повышению противомикробной активности – активизации местного иммунитета в борьбе с оппортунистическими инфекциями кожи.

Таким образом, в результате применения линейки препаратов Фатидерм отмечалась выраженная положительная динамика и излечение патологических высыпаний у спортсменов с проявлениями дерматозов. Благодаря уникальному сочетанию компонентов, на основе оксида кремния SiO2, препараты линии «Фатидерм» эффективно устраняют воспаление, зуд, раздражение, препятствуют развитию вторичной инфекции, восстанавливают барьерные свойства и длительно увлажняют кожу, что значительно уменьшает необходимость использования топических глюкокортикостероидов (ТПГКС), а в ряде случаев даже позволяет отказаться от их применения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Мавлянова Ш.З., Исмагилов А.И., Муллаханов Ж.Б., Бурханов А.У., Хонходжаев Ш. Новые возможности наружной терапии атопического дерматита на основе использования природного оксида кремния // Терапевт. 2020. №10. С.44-51.

2. Заборова В.А. Влияние спортивной адаптации на функциональное состояние мышц и защитной функции кожи: дис. докт. мед. наук. М.: Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова, 2016. 288 с.

3. Исмагилов А.И., Мавлянова Ш.З., Хонходжаев Ш.Ш. и др. Опыт наружного применения активизированного кремнистого раствора при лечении аллергодерматозов // Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2019. №2(42). С.34-38.

4. Shah N., Cain G., Naji O., Goff J. Skin infections inathletes: treating the patient, protecting the team // J. Fam. Pract. 2013. Vol.62, №6. P.284-91.

5. Wilson E.K., Deweber K., Berry J.W., Wilckens H.J. Cutaneous infection sin wrestlers // Sports Health. 2013. Vol. 5, №5. P. 423-437.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РОЗАЦЕА

С.С. Агзамходжаева, Б.С. Азизов

Ташкентский государственный стоматологический институт

В статье приведен обзор литературы по этиологии и патогенезу розацеа. Представлены распространенность данной патологии в популяции и среди больных дерматозами, классификация, первичные и вторичные признаки заболевания. Рассмотрены связь розацеа с действием микроорганизмов, нарушением функции желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, патологией эндокринной и нервной систем; отмечены генетические факторы, изменения иммунного статуса. Существенная роль отведена сосудистым нарушениям, изменениям в системе гемостаза. Среди вазоактивных пептидов большое внимание уделено фактору роста сосудистого эндотелия. Дан современный взгляд на роль провоцирующих факторов и психоэмоциональных реакций.

Ключевые слова: розацеа, основы этиологии и патогенеза.

Rozasea patogenezi va klinik kechishining zamonaviy jihatlari

S.S. Agzamhodjaeva, B.S. Azizov

Maqolada rozasea etiologiyasi va patogenezi bo‘yicha adabiyotlarni ko‘rib chiqish keltirilgan. Ushbu patologiyaning aholi va dermatozli bemorlar orasida tarqalishi, kasallikning tasnifi, birlamchi va ikkilamchi belgilari keltirilgan. Rozasea mikroorganizmlarning ta’siri bilan bog‘liqligi, oshqozon-ichak trakti va gepatobiliar tizimning disfunktsiyasi, endokrin va asab tizimlarining patologiyasi ko‘rib chiqiladi; genetik omillar, immunitet holatidagi o‘zgarishlar qayd etilgan. Qon-tomir kasalliklari, gemostaz tizimidagi o‘zgarishlar muhim rol o‘ynaydi. Vazoaktiv peptidlar orasida qon-tomir endotelial o‘sish omiliga katta e’tibor beriladi. Qo‘zg‘atuvchi omillar va psixo-emotsional reaktsiyalarning roli haqida zamonaviy nuqtai nazar berilgan.

Tayanch so‘zlar: rozasea, etiologiya va patogenez asoslari.

Modern aspects of the pathogenesis and clinical course of rosacea

S.S. Agzamkhodjaeva, B.S. Azizov

The article provides a literature review on the etiology and pathogenesis of rosacea. The prevalence of this pathology in a population and among patients with dermatoses, the classification, and primary and secondary sings of the disease are described. The relationship between rosacea and the effect of microorganisms, dysfunction of the gastrointestinal tract and hepatobiliary system, and pathology of the endocrine and nervous systems are discussed; genetic factors and changes in the immune status are highlighted. An important role is assigned to vascular disorders and changes in the hemostatic system. Among vasoactive peptides, considerable attention is given to the vascular endothelial growth factor. The modern concept of the role of precipitating factors and psychoemotional reactions is described.

Key words: rosacea, etiology and pathogenesis fundamentals.

Розацеа – это хроническое воспалительное заболевание кожи лица, проявляющееся эритемой, множественными телеангиэктазиями, папулами, пустулами, а также гиперплазией соединительной ткани и сальных желез, с экзогенными и эндогенными провоцирующими факторами. По данным Национального общества розацеа, на 2018 год 415 миллионов человек во всем мире страдает от этого заболевания, характеризующегося покраснением и расширением сосудов на коже лица. Показатели распространенности в популяциях колеблются от 1 до 22%, но на эти проценты, вероятно, влияют различия в дизайне исследования, методологии, популяции, географическом положении, а также культурные и социальные различия в восприятии болезни [6,7]. В недавнем систематическом обзоре глобальная распространенность розацеа оценивалась в 5,5% взрослого населения. Например, по данным на 2018 год, в Эстонии розацеа диагностируется у 22% населения, в Швеции – около 10% населения. В США среди всех дерматозов розовые угри составляют около 10% [3]. Кроме того, было обнаружено, что мужчины и женщины страдают в равной степени, в отличие от предыдущих исследований, которые выявили большую распространенность среди женщин, что могло быть связано с тем, что мужчины реже обращаются за лечением [1,3,8]. Розацеа у мужчин протекает более реактивно, приводя к запуску пролиферативных процессов, проявляются гиперплазией сальных желез, что приводит к формированию фим (ринофима, отофима, гнатофима, блефарофима и др.) [3,8,22].

Розацеа обычно начинается в возрасте от 30 до 50 лет, но может возникнуть в любом возрасте [1,3]. Заболевание может привести к смущению, низкой самооценке, беспокойству, депрессии и стигматизации. Кроме того, это оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни, социальное и психологическое благополучие [1,10,11]. В недавних исследованиях сообщалось о возможной связи розацеа с повышенным риском сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, неврологических, аутоиммунных и психических расстройств наряду с повышенным риском развития рака. Требуются дальнейшие исследования для того, чтобы понять имеют ли данные ассоциации причинно-следственн ую связь. [12-14].

Проблемы этиопатогенеза и лечения больных розацеа приобретают все большее значение в современной дерматологии, несмотря на длительную историю изучения заболеваемости и патоморфогенеза данного дерматоза. Существуют многочисленные работы отечественных и зарубежных исследователей, посвященные данному заболеванию, но этиология и патогенез до сих пор до конца не изучены [2,25,28].

До настоящего времени нет единого взгляда на этиологию и патогенез розацеа. Общепризнанно, что в патогенезе заболевания имеют значение следующие факторы: алиментарные, конституциональная ангиопатия и вегетососудистая дистония; заболевания желудочно-кишечного тракта; иммунологические нарушения; неврологические нарушения и эмоциональные переживания; фокальная инфекция, демодекоз; сосудистая дисплазия, а также нарушение регуляции мозгового влияния на кровеносные сосуды кожи в зоне иннервации тройничного нерва [Потекаев Н.Н., 2000]. Несмотря на разнообразные экзогенные или эндогенные причины, характер патоморфологических изменений обусловлен сосудистой патологией. Оценка гистологических препаратов с применением качественных и количественных методов исследования позволила определить, что сосудистые изменения являются основополагающим патогенетическим звеном

при всех стадиях розацеа. Вероятно, со временем будет установлено, что заболевание, известное на сегодняшний день как розацеа, заключает в себе несколько похожих, возможно родственных, но различных клинических состояний, каждое с самостоятельным преобладающим патогенетическим механизмом [3,5,6,8,10,24,27].

Некоторые авторы основным этиологическим фактором, обуславливающим возникновение розацеа, считают генетическую предрасположенность которая приводит к лимфатической васкулопатии, что ведет к развитию транзиторной и/или стойкой эритемы и телеангиэктазий [Powell F.C., 2005; Yamasaki K., et al., 2007, Олисова О.Ю., с соавт., 2012]. В исследованиях было установлено, что ведущая роль в появлении сосудистых реакций при розацеа принадлежит активаторам ангиогенеза (фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) и оксиду азота [NO]). Была выдвинута гипотеза о генетическом компоненте розацеа, при этом ретроспективное исследование показало, что у пациентов с розацеа вероятность наличия члена семьи с розацеа увеличивается более чем в четыре раза, но гены, ведущие к этой ассоциации, неизвестны. В литературе описаны данные, убедительно свидетельствующие о роли презентации антигена HLA класса II в этиологии розацеа. Ассоциация розацеа с HLA-DRA и другими аллелями HLA согласуется с воспалительной природой заболевания. Фактически, HLA-DRA, HLA-DRB, HLA-DQB и HLA-DQA принадлежат к классу II главного комплекса гистосовместимости, который представляет антиген из внеклеточных источников, что потенциально объясняет связь различных микробов с розацеа, предполагаемую в медицинской литературе. Одним из наиболее интересных результатов этого исследования является потенциальная связь между розацеа и другими заболеваниями человека, такими как диабет и глютеновая болезнь. Тем не менее, размер выборки исследования был ограничен 22 952 людьми, использовалось бинарное определение заболевания (2618 случаев/20 334 контроля) и не изучалась тяжесть симптомов розацеа [18].

Текущие воспалительн даптивных, воспалительных) и нейрокожных механизмов [15,16]. На генетическую предрасположенность с измененной иммунной реактивностью указывает ассоциация розацеа с однонуклеотидным полиморфизмом в генах, ассоциированных с главным комплексом гистосовместимости [17,25,27].

Активация врожденного и адаптивного иммунитета может быть вызвана микробами, включая виды Demodex и различные бактерии, включая Bacillus oleronius и Staphylococcus pidermidis [18]. Хотя клещи Demodex (folliculorum и brevis) являются комменсалами кожи лица, они часто отмечаются в сально-волосяных фолликулах при гистологическом исследовании биоптатов кожи пациентов с розацеа. Используя методику поверхностной биопсии кожи, в нескольких исследованиях установлено, что эти клещи присутствуют в гораздо большем количестве у пациентов с розацеа, чем у лиц в контрольной группе. Показано, что инвазия множества клещей в фолликулы связана с выраженным перифолликулярным инфильтратом преимущественно с CD4+ Т-хелперными клетками. Установлено, что антигенные белки, вырабатываемые одной бактерией [Bacillus oleronius], выделенные из клещей Demodex, стимулируют воспалительный ответ у пациентов с папуло-пустулезной розацеа. Выдвинуто предположение, что клещи Demodex и связанные с ними бактерии повышают уровень регуляции протеаз кожи, усиливая таким образом дисрегуляцию местного врожденного иммунного ответа. Вероятно, эти патогенетические механизмы очень важны для папуло-пустулезного подтипа розацеа. Активация врожденного иммунитета приводит к усилению регуляции толлподобного рецептора 2 кератиноцитов (TLR2) и рецептора 2, активируемого протеиназой (PAR2). Они способствуют экспрессии противомикробного пептида кателицидина, который впоследствии активируется до биоактивного LL-37 протеазой калликреина 5 (KLK-5), что приводит к эритеме и ангиогенезу [19]. TLR2 способствует активации инфламмасомы NLRP3, что приводит к образованию пустул, боли и чувствительности сосудов посредством интерлейкина-1β и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) и высвобождению простагландина Е2. Кроме того, TLR2 может вызывать эритему, телеангиэктазии и воспаление посредством экспрессии цитокинов, хемокинов, протеаз и ангиогенных факторов. Активация PAR2 приводит к воспалению, зуду и боли в сочетании с рекрутированием Т-лимфоцитов и нейтрофилов, дегрануляцией тучных клеток и дальнейшим высвобождением воспалительных хемокинов, цитокинов и простагландинов [15]. Активация адаптивной иммунной системы, демонстрируемая присутствием Т-хелперов I типа (TH1) и Т-хелперов 17 (TH17) лимфоцитов с соответствующими иммунными медиаторами, приводит к усилению воспаления и дальнейшей активации иммунитета [20,21].

Нервно-кожные механизмы при розацеа, отражающие реакцию на изменение температуры, физическую нагрузку, УФ-излучение, острую пищу и алкоголь, могут быть опосредованы подсемействами транзиторного рецепторного потенциала (TRP) анкирина и ваниллоида. Специфические подсемейства рецепторов могут реагировать на различные внешние триггеры, приводящие к высвобождению вазоактивных нейропептидов (вещество Р, пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза, пептид, родственный гену кальцитонина). Сенсорные нервы также экспрессируют TLR2 и PAR2 и могут поддерживать активацию воспалительных механизмов [22].

Одним из основных патофизиологических механизмов повреждающего действия фотодинамических реакций в коже, является активация свободнорадикального окисления липидов [23]. Нарушения механизмов периоксидации липидов меняют структуру и функциональную активность клеточных и субклеточных мембран, что может приводить к выходу протеолитических ферментов в цитоплазму клеток и кровяное русло, нарушениям пролиферации лимфоидных клеток и запуску иммунопатологических механизмов [14]. Длительная дилатация сосудов в итоге ослабляет стенки капилляров, что приводит к накоплению в дерме нейтрофилов и провоспалительных цитокинов (интерлейкина-lß, ИЛ-6). В результате этого экстраваскулярная жидкость накапливается, сдавливая лимфатические сосуды, тем самым вызывая отек [16,24]. С учетом современных данных, представляется маловероятным, что инфекция Helicobacter pylori играет этиологическую роль в патогенезе розацеа.

Розацеа у жителей жаркого климата протекает остро и носит распространённый характер, нет четкой последовательной стадийности течения дерматоза, чаще (56,7%) наблюдается тяжелая форма – папуло-пустулезная. У больных розацеа наблюдается значительная распространенность заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с инфекцией H.pylori (74,4%) [15].

Сложные патогенетические механизмы развития розацеа и различные клинические формы заболевания диктуют необходимость индивидуального выбора и рационального ис-

пользования методов лечения. Лечение розацеа представляет собой сложную задачу и должно быть комплексным, с учетом вероятных этиологических факторов, клинической формы и симптоматики заболевания, длительности и тяжести течения, переносимости тех или иных препаратов, сопутствующих соматических заболеваний, а также психоэмоциональных особенностей пациентов и их возможностей по уходу за кожей, как во время лечения, так и с профилактическими целями в межрецидивные периоды. Выбор тактики лечения розацеа зависит от клинического подтипа заболевания [27], тяжести, длительности течения, переносимости препаратов, наличия сопутствующей соматической патологии, возраста, пола и психоэмоциональных особенностей пациента [17,19,27]. Учитывая международные рекомендации по лечению розацеа, производные метронидазола, антибиотики и ретиноиды совместно с наружным комбинированным лечением остаются золотым стандартом в терапии этого дерматоза, однако, до настоящего времени не существует единого мнения о выраженности противовоспалительной активности используемых препаратов [4,11,14]. Доказана наибольшая эффективность и безопасность метода комплексной терапии больных с папулопустулезным подтипом розацеа с использованием изотретиноина.

Отсутствие побочных эффектов и выраженная клиническая эффективность комплексной терапии папулопустулезного подтипа розацеа с использованием изотретиноина обуславливают его широкое применение у данной категории больных [6,9,22,25].

В настоящее время для лечения розацеа используется широкий спектр медикаментозных средств местного и общего характера, направленных на купирование воспалительных процессов в коже. Однако, удаление расширенных и новообразованных сосудов, ведущих к «окислительному стрессу», снижению местного иммунитета и нарушению гомеостаза кожи, остается трудноразрешимой задачей. Широко используемые в настоящее время в дерматологии методы разрушения сосудов с помощью криодеструкции, электрокоагуляции, дермабразии вызывают травму кожи и ее рубцовые изменения, это диктует необходимость разработки более атравматичных, высоко эффективных методов деструкции сосудов. Среди методов лечения сосудистой патологии в последние годы фототерапия с помощью широкополосного интенсивного импульсного излучения получает все большее признание. Научной основой этого метода является принцип селективного фототермолиза, заключающийся в избирательном поглощении светового излучения основными хромофорами-гемоглобин и оксигемоглобин с последующей облитерацией сосуда. Вместе с тем, возможности широкополосного интенсивного импульсного излучения для практического применения еще должны изучаться и доказать свою клиническую эффективность. Результатами проведенных исследований установлено, что широкополосное интенсивное импульсное излучение обеспечивает коррекцию микроциркуляторных нарушений за счет фотодеструкции расширенных патологических сосудов и обуславливает благоприятные условия для формирования противовоспалительного и трофико-регенерирующего эффектов. Учитывая то, что сосудистый компонент является ведущим в патогенезе заболевания; применение фототерапии с помощью интенсивного импульсного светового излучения (IPL-излучения) широкого спектра; действия в диапазоне 550-1100 нм может быть рекомендовано в качестве метода выбора для деструкции расширенных патологических сосудов и купирования воспалительных процессов в дерме при розацеа [4,5,9].

Установлено, что фототерапия способствует повышению эффективности лечения на 95,0% при эритематозно-телеангиэктатической, на 71,4% – папулезной, 65,2% при пустулезной и 54,0% инфильтративно-пролиферативной форм заболевания по сравнению с традиционной терапией (47,0%, 43,2%, 39,6% и 33,0% соответственно) [4,5,9].

Для оценки субъективной составляющей эффективности проведенной терапии предлагается использовать дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) и шкалу диагностической оценки розацеа. При длительном, рецидивирующем течении розацеа рекомендуется провести опрос пациентов по шкалам тревоги и депрессии и определить индекс качества жизни для оценки степени и характера психосоциальных нарушений у пациентов и необходимости их коррекции [17,19,27].

Имеются рекомендации по применению для терапии акарицидных средств, топических ретиноидов [21,28], препаратов азелаиновой кислоты [10]. В то же время другие авторы говорят о необходимости полной отмены средств, используемых для ухода за кожей лица, и любой местной терапии.

За последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в лечении розацеа, благодаря разработкам новых фармакологических препаратов, пересмотра схем и сроков лечения. Разработанные алгоритмы и принципы лечения различных форм розацеа с учетом клинической картины заболевания, степени тяжести, а также психосоциального статуса пациентов, в значительной мере приводят к клиническому улучшению и реже – к излечению. Несмотря на это, проблема терапии данного дерматоза сохраняет свою актуальность.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Додина М.И. Клинические, иммунологические и морфологические взаимосвязи у больных розацеа на фоне лечения пимекролимусом // Автореф. канд. мед. наук. М., 2011. 25 С.

2. Кузина З.А., Данилевская Р.С., Смолина О.С., Колоева М.А. Усовершенствование этиотропной и патогенетической терапии розацеа // Казанская наука. 2011. №1. С.389-391.

3. Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А., Олейник И.А. Место системных ретиноидов в лечении розацеа // Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии. 2013. №1 (48). С.113-117.

4. Махакова Ю.Б. Лечение больных розацеа широкополосным импульсным светом с диапозоном дли волн 500-670 нм и 870-1200 нм с учетом клинической картины и оценки показателей комплекса неинвазивных методов исследования. Москва. 2015. Автореф. канд. Диссерт. 24 с.

5. Сирмайс Н.С. Оптимизация терапии больных с торпидно протекающими формами розацеа. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва, 2012. 24 с.

6. Мимов А.В., Котенко К.В., Круглова Л.С. Комбинированное применение импульсного лазерного излучения и ультразвукового воздействия в лечении больных розацеа // Вестник новых медицинских технологий. 2013. №1. С.215.

7. Олисова О.Ю., Егорова К. Новое в патогенезе и лечении розацеа. Эстетическая медицина, 2015. №2. С. 279-284.

8. Олисова О.Ю., Додина М.И., Кушлинский Н.Е. Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция // Клиническая дерматология и венерология. 2012. №1. С. 49-55.

9. Соркина И.Л. Рациональная фармакотерапия розацеа с уче-

том микроциркуляции кожи и микробного пейзажа. Москва, 2014. 116 с.

10. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Современные аспекты лечения больных розацеа // Пластическая хирургия и косметология. 2014. №3. С.430-433.

11. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. Москва. «Capital Press», 2015. 289 С.

12. Соркина И.Л., Корсунская И.М. Новое в комбинированной терапии розацеа // Клиническая дерматология и венерология. 2013. Т.11. №5. С. 110-112.

13. Baldwin HE, Harper J, Baradaran S, Patel V. Erythema of rosacea affects health-related quality of life: results of a survey conducted in collaboration with the National Rosacea Society. Dermatol Ther (Heidelb). 2019;9:725–734. doi: 10.1007/s13555-019-00322-5.

14. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. F1000Res. 2018;7:1885.

15. Chang ALS, Raber I, Xu J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. J Investig Dermatol. 2015;135(6):1548-1555. doi: 10.1038/jid.2015.53.

16. Dlova N.C., Mosam A. Rosacea in black South Africans with skin phototypes V and VI. Clin Exp Dermatol. 2017; 42: 670-673.

17. Esther J., Bernd W.M. Arents, Mireille M. D, Sofieke Vermeulen, Zbys Fedorowicz, Jerry Tan. Am J Clin Dermatol. 2021; 22(4): 457-465.

18. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Rosacea comorbidities and future research: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol. 2018;78:167-170. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.150.

19. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol. 2018;78:148-155. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.037.

20. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2018;179:282-289.

21. Jennifer L., Mathias N., Laura M., David A. Assessment of rosacea symptom severity by genome-wide association study and expression analysis highlights immuno-inflammatory and skin pigmentation genes. Human Molecular Genetics, Volume 27, Issue 15, 01 August 2018, Pages 2762-2772.

22. Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. J Am Acad Dermatol. 2018;78:786-792. doi: 10.1016/j.jaad. 2017.09.016.

23. Halioua B, Cribier B, Frey M, Tan J. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:163-168. doi: 10.1111/jdv.13748.

24. Holmes AD, Spoendlin J, Chien AL, et al. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. J Am Acad Dermatol. 2018;78:156-166. doi: 10.1016/j.jaad.2017.07.055.

25. Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2013;69:1025-1032. doi: 10.1016/j.jaad. 2013.08.006.

26. Kelhälä HL, Palatsi R, Fyhrquist N, et al. IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions. PLoS ONE. 2014;9:e105238. doi:10.1371/journal.pone. 0105238.

27. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. J Investig Dermatol Symp Proc. 2011;15:53-62. doi: 10.1038/jidsymp.2011.6.

28. Steinhoff M, Schauber J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. J Am Acad Dermatol. 2013;69:S15-26. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.045.

29. Van Zuuren EJ. Rosacea. N Engl J Med. 2017;377:1754-1764. doi: 10.1056/NEJMcp1506630.

30. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol. 2002;46:584-587. doi: 10.1067 /mjd.2002.120625.

31. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. Int J Mol Sci. 2016;15(17):1562. doi: 10.3390/ijms17091562.

32. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. J Investig Dermatol. 2011;131:688-697. doi: 10.1038/jid.2010.351.

GIPERPROLAKTINEMIYANING ORGANIZMGA TA'SIRI VA OQIBATLARI

G.Sh. Baltabayeva, Z.A. Muminova

Prolaktin barcha turdagi metabolizmni tartibga solishda ishtirok etadigan eng muhim gormon bo'lib, immunitet va reproduktiv tizimlarning yetarli darajada ishlashida muhim ro'l o'ynaydi. Maqolada giperprolaktinemiyaning eng ko'p uchraydigan sabablari va oqibatlari, shuningdek, boshqa a'zo va tizimlarga ta'siri haqida ma'lumot berilgan. Maqolada homiladorlik davridagi asosiy asoratlarni tasvirlab, boshlang'ich giperprolaktinemiya bilan og'rigan ayollarda homiladorlik jarayonining xususiyatlari adabiyotlar tahlili misolida yoritilgan.

Tayanch so'zlar: giperprolaktinemiya, homiladorlik, bepushtlik, semizlik.

Влияние и последствия гиперпролактинемии на организм

Г.Ш. Балтабаева, З.А. Муминова

Пролактин является важнейшим гормоном, участвующим в регуляции всех видов обмена веществ, и играет важную роль в адекватном функционировании иммунной и репродуктивной систем. В статье представлена информация о наиболее частых причинах и последствиях гиперпролактинемии, а также ее влиянии на другие органы и системы. В статье описаны основные осложнения течения беременности и освещены особенности течения беременности у женщин с исходной гиперпролактинемией на примере анализа литературы.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, беременность, бесплодие, ожирение.

Effects and consequences of hyperprolactinemia on the body

G.Sh. Baltabaeva, Z.A. Muminova

Prolactin is the most important hormone involved in the regulation of all types of metabolism, and plays an important role in the adequate functioning of the immune and reproductive systems. The article provides information on the most common causes and consequences of hyperprolactinemia, as well as its effects on other organs and systems. The article describes the main complications during pregnancy and highlights the characteristics of the pregnancy process in women with initial hyperprolactinemia using the example of literature analysis.

Key words: hyperprolactinemia, pregnancy, infertility, obesity.

Giperprolaktinemiya sindromi ayollarda prolaktinning haddan tashqari ko‘p ishlab chiqarilishi va tuxumdonlar disfunktsiyasi (hayz davrining buzilishi, bepushtlik, galaktoreya) va erkaklarda jinsiy disfunktsiyaning (libido va potensiyaning pasayishi) birikmasidir. Ushbu sindrom giperprolaktinemiyali gipogonadizm yoki persistirlovchi galaktoreya-amenoreya sindromi deb ham ataladi [15].

Hozirgi kunda giperprolaktinemiya sabablari **fiziologik, patologik, farmakologik** turlarda bo‘lishi mumkin.

1. **Fiziologik** sabablari quyidagilardan iborat: tibbiy manipulyatsiya (PRL darajasi odatda qorin bo‘shlig‘idagi operatsiyadan 24 soat o‘tgach normal darajaga qaytadi, ba’zi bemorlarda torakotomiya yoki mastektomiyadan keyin bir necha oy davomida ko‘tarilishi mumkin), jismoniy mashqlar, uyqu, gipoglikemiya, psixologik stress, homiladorlik davri, emizish, sut bezi so‘rg‘ichining jarohatlanishi, jinsiy aloqa (ayollarda), oqsillarni iste’mol qilish [7,10].

2. **Patologik** sabablari quyidagilardan iborat: gipotalamus kasalliklari (o‘smalar – kraniofaringioma, germinoma, gamartoma, glioma, miya uchinchi qorinchasi o‘smasi, metastazlar; infiltrativ kasalliklar gistotsitoz X, sarkoidoz, sil; miyaning psevdotumori; arteriovenoz nuqsonlar; gipotalamus sohasining nurlanishi; gipofiz oyoqchasi shikastlanishi, gipofiz bezining kasalliklari (prolaktinoma; aralash adenoma (STG, PRL sekretsiyalovchi); gipofiz adenomalari (STG, AKTG, TTG- yoki gonadotropin sekretsiyalovchi, gormonal faol bo‘lmagan adenoma); «bo‘sh» turk egari sindromi; kraniofaringioma; intrasellyar kista; Rathke kistasi; intrasellyar germinoma; intrasellyar meningioma), boshqa kasalliklar (birlamchi gipotireoz, polikistoz tuxumdon sindromi, surunkali prostatit, surunkali buyrak yetishmovchiligi; jigar sirrozi; buyrak usti bezi po‘stloq qismi yetishmovchiligi; buyrak usti bezi po‘stloq qismining tug‘ma disfunktsiyasi; estrogen ishlab chiqaradigan o‘smalar; ko‘krak qafasining shikastlanishi; idiopatik giperprolaktinemiya [12].

Patologik giperprolaktinemiyaning eng keng tarqalgan sababi – prolaktinoma – gipofiz bezining oldingi bo‘lagi xavfsiz o‘smasi bo‘lib, prolaktinning nazoratsiz sintezi bilan kechadi. Prolaktinoma markaziy asab tizimining barcha o‘smalarining 20 foizi va gipofiz o‘smalarining 33-40 foizini tashkil qiladi. U asosan ayollarda, ayniqsa reproduktiv davrda ko‘p kuzatiladi.

Kasallikning eng yuqori darajasi 25 yoshdan 34 yoshgacha bo‘lgan ayollarda qayd etilgan: har 100 000 kishiga 23,9 ni tashkil qiladi.

3. **Farmakologik** sabablari esa quyidagilardan iborat: dori-darmonlarni qabul qilish. Ushbu dorilarga quyidagilar kiradi: anestetiklar, antikonvulsantlar, antidepressantlar, antigistaminlar, antigipertenzivlar, xolinergik agonistlar, katexolaminning chiqarilishini stimulyatorlari, dofamin retseptorlari blokatorlari, dofamin sintezi ingibitorlari, estrogenlar (og‘iz orqali qabul qilinadigan kontraseptivlar), neyroleptiklar/antipsixotiklar, neyropeptidlar, opiatlar va opiat antagonistlari, kaltsiy antagonistlari (verapamil).

Giperprolaktinemiya sindromining klinik belgilari patogenetik jihatdan hayz davrining buzilishi oligomenoreya, opsomenoreya, amenoreya shaklida, surunkali anovulyatsiya, bepushtlik, laktoreya, osteoporoz, semizlik, insulin rezistentligi, shuningdek, bepushtlik va tuxumdon polikistoz sindrom kabi namoyon bo‘ladi. [1,23].

Prolaktin sintezining oshishi opioid neyropeptidlarning haddan tashqari faollashishiga va natijada endorfinlar va enkefalinlar darajasining oshishiga yordam beradi. Ushbu neyropeptidlar gonadoliberinlar ishlab chiqarishni pasaytiradi. Bunday siljishlar natijasida gonadotropinlarning siklik ishlab chiqarilishi (lyutenlovchi (LG) va follikula stimullovchi (FSG) gormonlar) buziladi, bu esa jinsiy bezlar darajasida gipoestrogenemiyaga olib keladi. Follikula stimullovchi gormon va estrogen darajasining pasayishi follikulogenezning buzilishiga olib keladi. Follikulalarning yetilishi buzilganligi va anovulyatsiyasi sababli sariq tanacha hosil bo‘lmaydi, bu mutlaq yoki nisbiy giperestrogeniya va progesteron yetishmovchiligiga olib keladi. Bunga javoban buyrak usti bezi to‘rsimon zonasida prolaktin retseptorlari mavjudligi tufayli adrenal androgenlar ishlab chiqarish induktsiyasi kuzatiladi [19].

O.V. Panarina va M.A. Rashidovlarning «Tuxumdon polikistoz sindromining patogenezi haqidagi zamonaviy qarashlar (adabiyot sharhi)» maqolasida keltirilishicha, ikkilamchi tuxumdon polikistoz sindromining rivojlanishi giperprolaktinemiya sindromi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. FSG va LG siklining buzilishi granulyoz hujayralarining aromataza faolligining pasayishiga olib keladi, natijada androgenlardan estrogenlar hosil bo‘lishi kamayadi. Gipoestrogenemiya va giperandrogenemiya natijasida ko‘p miqdorda yetuk bo‘lmagan donador hujayralar tomonidan ingibin hosil bo‘lishining ko‘payishi kuzatiladi, bu FSG sekretsiyasining yanada ko‘proq pasayishiga yordam berishi keltirilib o‘tilgan [20].

Bundan tashqari, PRL limfotsitlar va immunitet tizimining boshqa hujayralari tomonidan ham sintezlanadi, sitokin kabi insonning immun reaksiyalarida muhim rol o‘ynaydi. PRLning immunitet tizimiga ta’siri uning kontsentratsiyasiga bog‘liq: fiziologik jihatdan T- va B-limfotsitlarning faollashishiga yordam beradi, interleykin IL-2 retseptorlari ekspressiyasini sezilarli darajada oshiradi, interferon gamma ishlab chiqarishni ko‘payishiga ta’sir qiladi. [11]. PRL shuningdek, osmoregulyatsiya jarayonida ishtirok etadi, ichakning barcha qismlarida suv va turli ionlarning so‘rilishini oshiradi.

Agar giperprolaktinemiya sindromi gipofiz bezining makroprolaktinomasi natijasida bo‘lsa, o‘smaning «ommaviy ta’siri (mass-effekt)» belgilari kasallik belgilariga qo‘shiladi, bu o‘simtaning progressiv o‘sishi va bo‘shliqqa tarqalishiga bog‘liq. Bitemporal gemianopsiya va ko‘rish o‘tkirligining pasayishi kabi belgilar kuzatiladi. O‘smaning laterosellyar o‘sishi okulomotor buzilishlarga va uch shoxli nervning shoxlariga zarar yetkazilishiga olib keladi. Agar adenoma 36 mm dan katta bo‘lsa, epileptik hurujlar rivojlanishi mumkin [2].

Moskva ilmiy-tadqiqot institutining bir guruh tadqiqotchilarining 2007-2014 yillardagi tadqiqot natijalariga ko‘ra, mikroadenoma va o‘sma bo‘lmagan giperprolaktinoma bilan og‘rigan bemorlarning ko‘pchiligi fertil yoshdagi ayollar bo‘lib, makroadenomali bemorlarning 80,9 foizida hayz davri buzilgan. Bemorlarning 41 foizi amenoreyaga ega bo’lgan [13]. 20 yoshdan oshgan ayollarda miopiya rivojlanishi holatlari 27,3 foizida, reproduktiv yoshdagi 82 ayolda 100 foiz hollarda «quruq ko‘z» sindromining mavjudligi qayd etilgan [31].

Giperprolaktinemiya, birinchi navbatda, reproduktiv tizimning buzilishi bilan namoyon bo‘ladi, ko‘pincha metabolik o‘zgarishlar, jumladan, ortiqcha vazn (IMT), semirish, metabolik sindrom, giperandrogenizm, arterial gipertenziya, dislipidemiya, endotelial funktsiyaning buzilishi, yallig‘lanish belgilarining faollashishi (C-reaktiv oqsil, IL-6 va boshqalar) bilan birga keladi [4].

GPda ortiqcha tana vaznining sababi dopaminergik ta’sirning pasayishi, leptin qarshiligining paydo bo‘lishi, adiponektin darajasining pasayishi va birga keladigan gipogonadizm, natijada insulin reistentligi shakllanadi va lipidlar almashinuvi buziladi [5,8].

Bir qator mualliflar ekzogen-konstitutsiyaviy semirib ketgan odamlarda giperprolaktinemiyani qayd etadilar [24,29]. Biroq, umuman olganda, prolaktinning yog‘-uglevod almashinuvini tartibga solishdagi roli to‘liq o‘rganilmagan.

J. Pereira-Lima va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda, kelib chiqishi turli xil genezli giperprolaktinemiyasi bo‘lgan ayollarning 65 foizida ortiqcha vazn aniqlangan [22]. C. dos Santos Silva va boshqalar 27 va 45 foiz hollarda giperprolaktinemiya semizlik va ortiqcha vazngа ega ayollar orasida qayd etgan [28].

E.N. Giniyatullinaning ma’lumotlariga ko‘ra, kelib chiqishi turli bo‘lgan giperprolaktinemiyasi bo‘lgan erkaklarning 15 foizida tana vaznining ko‘payishi va dislipidemiyani keltirib o‘tgan [9].

II-III darajali semizlik idiopatik giperprolaktinemiyaga qaraganda prolaktinomalarda ko‘proq uchraydi. Semizlik giperprolaktinemiya bilan og‘rigan bemorlarning 40-60 foizida qayd etiladi [21].

Uzoq muddatli GP bilan og‘rigan bemorlarda semizlik patogenezini quyidagicha ifodalash mumkin. GP sabablaridan biri bo‘lgan dofaminergik nazoratning pasayishi gipotalamusning ventromedial va paraventrikulyar yadrolari o‘rtasidagi o‘zaro ta’sirning nomutanosibligiga olib keladi. Shu munosabat bilan, paraventrikulyar yadroning faollashishi, oziq-ovqat dominantining stimulyatsiyasi sodir bo‘ladi, bu semirishning rivojlanishiga olib keladi, bu esa, o‘z navbatida, aterogen lipoprotein fraktsiyalari tarkibining ko‘payishiga va natijada uglevod almashinuvining buzilishi rivojlanishiga olib keladi.

Og‘iz orqali glyukoza tolerant testini (OGTT) o‘tkazishda GP bilan og‘rigan bemorlarning 80 foizida giperinsulinemik reaksiyalar aniqlangan. Giperinsulinemiyaning giperglikemiya bilan birga tabiiy stimulyator – glyukozaga javoban kelishi insulin rezistentlik borligidan darak beradi. Natijada insulin sekretsiyasining kompensator o‘sishi rivojlanadi, chunki uning organizmga biologik ta’siri glyukoza almashinuvini pasaytiradi. Ushbu o‘zgarishlar GS va semizlik bilan og‘rigan bemorlarda 3 marta ko‘proq uchraydi. Boshlang‘ich giperinsulinemiya bilan og‘rigan bemorlar, shuningdek, giperinsulinemiya va giperglikemiya bilan og‘rigan bemorlar uchun qonning aterogen potentsialining oshishi xarakterlidir, bu past zichlikdagi lipoproteinlar (PZL) va juda past zichlikdagi lipoproteinlar (JPZL) kontsentratsiyasining oshishi bilan namoyon bo‘ladi), shuningdek, yuqori zichlikdagi lipoproteinlar (YZL) miqdorining pasayishi kuzatiladi.

Reproduktiv yoshdagi GP bilan og‘rigan bemorlarning 62 foizi va perimenopauzada 76 foizida qon lipid spektridagi o‘zgarishlar kuzatiladi. GS bilan og‘rigan bemorlar uchun giperlipidemiya IIa, IIb va IV turlari eng xarakterlidir. Shuni ta’kidlash kerakki, agar giperprolaktinemiya reproduktiv yoshda IIa va IIb tipidagi dislipidemiyasi ustunlik qilgan bo‘lsa, perimenopauza yoshda bu nisbat IV turdagi dislipidemiya tomon siljiydi.

Shunday qilib, GSda mavjud bo‘lgan insulin rezistentlik va giperinsulinemiya giperlipoproteidemiya va semirishning rivojlanishiga olib keladi. Yuqoridagilar bilan bog‘liq holda, mualliflar GS kechishini ikkita patogenetik variantini asoslashgan (Sosnova E.A., 2006).

Birinchi variant GP bilan og‘rigan bemorlarda insulin rezistentligiga asoslangan metabolik sindromning mavjudligi bilan tavsiflanadi, bu o‘zini boshlang‘ich giperinsulinemiya sifatida namoyon qiladi va OGTT va C-peptidning yuqori konsentratsiyasi, shuningdek, dislipoproteinemiya bilan xarakterlanadi. GS ushbu varianti o‘sma genezli GP bo‘lgan bemorlar uchun, shuningdek, IMT 25 kg/m2 dan ortiq bemorlar uchun xosdir.

Ikkinchi variantda metabolik sindromning namoyon bo‘lishi yo‘q, lipid spektri va uglevod almashinuvining laboratoriya parametrlari me’yoriy qiymatlar ichida. Ushbu varianti GP ning idiopatik shakli bo‘lgan bemorlarga, shuningdek, IMT 25 kg/m2 dan kam bo‘lgan bemorlarga xosdir.

GS bilan og‘rigan bemorlarda birinchi uch oylikdagi homiladorlik jarayonining xususiyatlarini tahlil qilganda, homila tushish xavfi (49 foiz) va homila o‘z-o‘zidan tushishi (16 foiz) nisbatan yuqori bo‘lgan. Rivojlanmagan homiladorlikning juda yuqori chastotasi e’tiborga loyiq bo‘lib, bu boshlang‘ich GP bo‘lgan bemorlarda homiladorlikning erta muddatlarida homila o‘z-o‘zidan tushishi umumiy sonining 80 foizini tashkil qiladi. Shuni ta’kidlash kerakki, prolaktinomali bemorlarda abort chastotasi o‘sma bo‘lmagan GPga qaraganda ko‘proq bo‘lishi kuzatilgan.

GS bilan og‘rigan bemorlarda erta muddatlarda homilani o‘z-o‘zidan tushishini oldindan qanday laboratoriya parametrlari orqali aniqlash mavjudligi shubhasiz qiziqish uyg‘otadi. Abort qilingan homiladorlarda PRL kontsentratsiyasining oshishi bilan birga, platsentar laktogen (PL), progesteron (P) va trofoblastik glikoprotein (TBG) kontsentratsiyasining sezilarli pasayishi kuzatiladi. Qon zardobida xorionik gonadotropin (XG) va α 2-fertillik mikroglobulinlari (AMGF) miqdoriga kelsak, o‘z-o‘zidan homilasi tushgan ayollarda faqat ularning kamayish tendentsiyasi mavjud.

GS bilan og‘rigan bemorlarda erta muddatlarda homila tushishi sabablari, ehtimol, endometriyning hujayra tarkibidagi o‘zgarishlardan izlash kerakdir. Shunday qilib, erta muddatlarda (5-6 hafta) homilaning o‘z-o‘zidan tushishida bachadon bo‘shlig‘idan olingan qirindilarni morfologik tekshirish endometriyning pariyetal va bazal qatlamlarida yetarli darajada desidualizatsiyani, shuningdek sitotrofoblast invaziyasini yetarli darajada emasligi aniqlandi. Interstitsial sitotrofoblastning yetarsiz invaziyasi bilan intravaskulyar sitotrofoblastning ko‘payishining juda kam uchraydigan manzarasi mavjud. Ba’zi bemorlarda homila tushishining autoimmun xarakterini taxmin qilish mumkin, platsenta stromasidagi diffuz tarqalgan limfotsitlar, granulotsitlar va makrofaglar infiltratsiyalari, shuningdek, epiteliyadagi distrofik o‘zgarishlar bilan tasdiqlanadi.

Homila rivojlanishining ikkinchi uch oyligida paydo bo‘lish chastotasi bo‘yicha yetakchi asorat 40,3 foiz homila tushishi hisoblanadi. Ushbu asoratni rivojlanishi yuqori prolaktin fonida progesteron shakllanishining buzilishi bilan bog‘liq. Homiladorlikning uchinchi trimestrida boshlang‘ich giperprolaktinemiyasi bo‘lgan ayollarda paydo bo‘lish chastotasi bo‘yicha yetakchi asoratlar shish (45 foiz), erta tug‘ish xavfi ortishi (11,8 foiz) hisoblanadi. Doplerometriya natijalariga ko‘ra, fetoplasentar yetishmovchilik belgilari aniqlanadi. KTG natijalariga ko‘ra, homila gipoksiya belgilari aniqlanadi. Giperprolaktinemiya kesar-kesish uchun ko‘rsatma emas, bunday ayollarda tug‘ilish tabiiy tug‘ruq yo‘li orqali sodir bo‘lishi mumkin, ammo asoratlarning ko‘pligi tufayli (tug‘ruq faoliyati sustligi – 36,8 foiz, o‘tkir homila gipoksiyasi 7,9 foiz) 33,3 foiz hollarda, tug‘ish ko‘pincha jarrohlik yo‘li bilan tugaydi [27]

Adabiyotlar tahlili shuni ko‘rsatadiki, homiladorlik davrida ayollarda kasallikning rivojlanish xavfi yo‘ldoshning yuqori gormon ishlab chiqaruvchi funktsiyasi fonida adenomaning o‘sishi, xususan, estrogen tufayli ortadi. Homiladorlik davrida o‘smaning o‘sishi ehtimoli o‘smaning boshlang‘ich hajmiga bevosita bog‘liq ekanligi aniqlangan. Statistik ma’lumotlarga

ko‘ra, makroprolaktinomali ayollarda o‘smaning o‘sishi mikroprolaktinomali ayollarga qaraganda taxminan 4 marta ko‘proq kuzatilgan. Shu sababli, mikroprolaktinomasi bo‘lgan ayollar homiladorlik davrida o‘sma hajmini aniqlash uchun muntazam tekshiruvdan o‘tmasligi mumkin. Ko‘rish buzilishi yoki bosh og‘rig‘i bo‘lsa, o‘sma hajmini aniqlash uchun tekshirish kerak [3].

Makroprolaktinomasi bo‘lgan homilador ayollar har oyda ko‘rish maydonlarini aniqlash uchun tekshiruvdan o‘tishlari kerak. Adenoma hajmining oshishi bilan dofamin agonistlarini darhol qayta qabulini tiklash kerak, bu holda bromokriptin tanlov preparati hisoblanadi.

C. Molinari, E. Grossini, D.A. Mary va boshqa olimlarning cho‘chqalardagi tajribalari PRL vazokonstriktiv ta’sirga ega ekanligini ko‘rsatgan [16]. Bir qator tadqiqotlarda, qon zardobida PRLning yuqori darajasi kuzatilgan homilador ayollarda keyinchalik gipertenziya va preeklampsiya rivojlanishi aniqlangan. Ishlarning birida preeklampsiya rivojlanishi bilan siydikda PRL ajralishi sezilarli darajada oshganligi ta’kidlangan, shuning uchun tadqiqot mualliflari PRLni homiladorlikda ushbu asoratining rivojlanishi uchun mumkin bo‘lgan biomarker deb hisoblashadi [14]. Arterial gipertenziya bilan og‘rigan bemorlarda qondagi PRL darajasi oshadi va uning arteriya devorining qattiqligi parametrlariga ta’siri ham aniqlangan [30].

Shuningdek, homiladorlik davrida ba’zi epileptik hurujlar kuzatilgan bemorlar anamnezida tuxumdon-hayz siklining buzilishi, GP bo‘lgan [18].

GPning asoratlaridan yana biri suyak mineralizatsiyasining buzilishidir. Bu holat jinsiy gormonlar (ayollarda estrogenlar yoki erkaklarda androgenlar) va prolaktinning suyakka to‘g‘ridan-to‘g‘ri ta’siri bilan izohlanadi.

Osteoporoz reproduktiv va perimenopauza yoshdagi bemorlarda bir xil chastotada uchraydi – 5 foiz. GP bilan og‘rigan bemorlar uchun skeletning bel umurtqasi (L1, L2-L4) qismi eng zaif joylari hisoblanadi.

GPda kalsiyni tartibga soluvchi gormonlar ta’sirining yakuniy substrati sifatida qon zardobidagi Ca darajasining buzilishi haqida aniq fikr yo‘q.

Solovyovning so‘zlariga ko‘ra, ionlangan Ca darajasining pasayishi faqat prolaktinni chiqaradigan gipofiz o‘smalari bo‘lgan ayollarda kuzatilgan, uning darajasi estrogen darajasi va anovulyatsiya davomiyligiga sezilarli darajada bog‘liq Estrogen yetishmovchiligi buyraklarning proksimal kanalchalarida kalsiy reabsorbtsiyasining pasayishiga olib keladi, bu yuqoridagi gipokalsemiyaga, shuningdek siydikda Ca ajralishining sezilarli darajada oshishiga olib kelishi isbotlangan [26]. Fosfor darajasi va amenoreya davomiyligi va estradiol darajasi o‘rtasida ham ijobiy bog‘liqlik aniqlanan: estradiol darajasining pasayishi bilan fosforning ajralishi miqdori sezilarli darajada oshadi [6].

Kalsiy-fosfor almashinuvining buzilishi tabiiy jarayon bo‘lib, qon zardobida estrogenning past darajasi buyraklardagi kaltsiyning reabsorbtsiyasini kamaytiradi, shuningdek, buyraklardagi D3 vitamini sintezi, ichaklarda Ca ioni so‘rilishi va buyraklardagi Ca fosfor reabsorbsiyasi pasayadi.

Hayvonlarda o‘tkazilgan tajribaviy tadqiqotda ortiqcha PRL giperkalsemiyaga olib kelishi, faol D vitamini metabolitining gidroksillanishini va kalsiyning ichakdan absorbsiyalanishi aniqlangan. Prolaktin ishlab chiqaradigan o‘sma transplantatsiya qilingan kalamushlarda giperkalsiyuriya aniqlangan, bunda suyak rezorbsiyasini oshmasdan, ichakda kalsiyning so‘rilishini prolaktinga bog‘liq ravishda oshganligini o‘rganilgan. Ushbu ma’lumotlar prolaktin D vitamini metabolizmini oshirish orqali kalsiyni ichak orqali tashishni rag‘batlantiradi degan xulosaga kelishimizga imkon beradi.

N.G. Mokrishev ma’lumotlariga ko‘ra, GP gipogonadizm, gipoestrogeniya bilan kompleks holda keladi. Osteoklastlarning (OK) estrogen retseptorlari borligi isbotlangan, OKdagi ma’lum lizosomal fermentlarning sintezini pasaytiradi, ko‘plab osteoklastlarni stimulyatsiya qiluvchi omillarning (interleykinlar 1 va 6; o‘sma nekrozi omili va boshqalar) ta’sirini bloklaydi, osteoklastlarni ingibirlovchi omillar sintezi (transformirlovchi o‘sish omilini, osteoprotegerin (OPT) ni rag‘batlantiradi. Shuning uchun qon zardobida estrogen darajasining pasayishi suyak rezorbsiyasining kuchayishiga olib keladi va natijada, qon zardobida 1-tip (β -CrossLaps yoki CL) kollagen telopetid C-izomerining oshishi kuzatiladi [17].

Estrogenlarning osteoblastik hujayralarga to‘g‘ridan-to‘g‘ri ta’siri, ikkinchidan ushbu gormon uchun retseptorlarning mavjudligi sababli, 1-tip prokollagen, kollagen bo‘lmagan oqsillarning sintezi va sekretsiyasini va osteoblastlarning differensiatsiyasini ta’minlaydi. Bundan tashqari, estrogenlar suyak to‘qimalarining PTG ga sezgirligini pasaytiradi va buyraklarda D3 vitamini sintezini rag‘batlantiradi [25].

Yuqorida keltirilgan adabiyotlar sharhida keltirilgan ma’lumotlarga ko‘ra shunday xulosalar qilishimiz mumkin:

1) Ayollardagi giperprolaktinimiyaning minerallar almashinuviga ta’sirini o‘rganish, ayollarning reproduktiv faoliyatini tiklashni optimallashtirish va pregravidar tayyorgarlik samaradorligini baholash yuzasidan ilmiy tadqiqotlar olib borilmagan;

2) Giperprolaktinemiyaning suyak metabolizmi va mineral almashinuviga ta’siri o‘rganilmagan;

3) Giperprolaktenimiyasi bolgan homiladorlarda mineral almashinuvining o‘zgarishlarida homiladorlik kechishi o‘rganilmagan;

4) Qo‘shma endokrin patologiyaning homiladorlik va perinatal asoratlar rivojlanishidagi roli ko‘rsatilmagan. Giperprolaktinemiya bilan og‘rigan homilador ayollarda yo‘ldosh yetishmovchiligi va homila ko‘tara olmaslikning shakllanish xususiyatlari va giperprolaktenimiyaning homilaga ta’siri o‘rganilmagan;

5) GPda kalsiyni tartibga soluvchi gormonlar ta’sirining yakuniy substrati sifatida qon zardobidagi Ca darajasining buzilishi haqida aniq fikrlar yo‘q.

Mazkur muammolarni tahlil qilish va o‘rganishni biz o’z oldimizga maqsad qilib qoydik va bu orqali giperprolaktinemiya bilan kasallangan homilador ayollarga tibbiy yordamni tashkil etishning zamonaviy usullarini ishlab chiqilishiga o‘z hissamizni qo‘shamiz deb ayta olamiz.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI:

1. Анварова Ш.С., Пирматова М.А. Состояние метаболизма костной ткани при синдроме гиперпролактинемии // Вестник Авиценны. 2015. №3. С. 64.

2. Астафьева Л.И., Локшин В.Н., Сиднева Ю.Г., Карибаева Ш.К. Гиперпролактинемия: клинические проявления, диагностика и методы лечения. Обзор современных данных литературы // Репродуктивная медицина. 2019. № 2. С. 63-69.

3. Almalki M.H., Alzahrani S., Alshahrani F., Alsherbeni S., Almoharib O., Aljohani N., Almagamsi A. Managing Prolactinomas during Pregnancy. Front Endocrinol. 2015. vol. 6. P. 85. DOI: 10.3389/fendo.2015.00085.

4. Boockenooghe T., Sisino G., Aurientis S., Chinetti-Gbaguidi G.,Kerr-Conte J., Staels B. et al. Adipose tissue macrophages(ATM) of obese patients are releasing cucreased levels of prolactin during an in fl ammatory challenge: A role for prolactin in diabesity? Biochim. Biophys. Acta. 2014; 1842(4): 584-93.

5. Berinder K. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactonomas before and after normalization of prolactin by dopamineagonist therapy // Pituitary. 2011. №14. P. 199-207.

6. Беневоленская Л.И. Остеопороз – актуальная проблема медицины / Л.И. Беневоленская // Остеопороз и остеопатии. 1998. №1. С.4-7.

7. Дедов И.И. Синдром гиперпролактинемии /И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцева. М.: Триада-Х, 2004.304 с.

8. Dos Santos Silva C.M. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists // International Journal of Obesity. 2011. №19. P. 800-805.

9. Гиниятуллина Е.Н. Особенности клинической симптоматики, диагностики и лечения гиперпролактинемии опухолевого и неопухолевого генеза у мужчин/Автореферат Дис.кан.мед.наук. 2010.

10. Иловайская И.А. Современные представления о диагностике и лечении синдрома гиперпролактинемии / И.А. Иловайская // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. №3(85), Часть 1 С. 127-134.

11. Imrich R. The role of neuroendocrine system in the pathogenesis of

rheumatic diseases. Endocrine Regulations. 2002;36(2):95-106..

12. Калинченко С.Ю. Мифы и правда о гиперпролактинемии: избранные лекции / С.Ю. Калинченко. М.:Практич. медицина, 2013. 108 с.

13. Кубанова А.А. Клинические особенности пациентов с различными вариантами гиперпролактинемии // Здоровье и образование в XXI веке. 2015. №2. С. 42-45.

14. Leanos-Miranda A, Marquez-Acosta J, Cardenas-Mondragon GM, Chinolla-Arellano ZL, Rivera-Leaños R, Bermejo-Huerta S, Romero-Arauz JF, Alvarez-Jiménez G, Ramos-León JC, Ulloa-Aguirre A. Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008;93(7):2492-2499. https://doi.org/10.1210/jc.2008-0305.

15. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: пособие для врачей / Г.А. Мельниченко. Москва, 2007. 33 с.

16. Molinari C, Grossini E, Mary DA, Uberti F, Ghigo E, Ribichini F, Surico N, Vacca G. Prolactin induces regional vasoconstriction through beta-2-adrenergic and nitric oxide mechanisms. Endocrinology. 2007;148(8):4080-4090. https://doi.org/10.1210/en.2006-1577.

17. Мокрышева Н.Г. Состояние жирового обмена и костного метаболизма у пациенток репродуктивного возраста с гиперпролактинемией опухолевого генеза: автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Н.Г. Мокрышева; Москва, 2003. 23 с.

18. Предтеченская Е.В. Роль гиперпролактинемии и гиперандрогенемии в патогенезе эпилепсии у женщин // Вестник Новосибирского гос. университета. 2009. №7. С. 83.

19. Петров Ю.А., Купина А.Д., Шаталов А.Е. Роль пролактиномы в развитии репродуктивных нарушений // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 5. [Электронный ресурс]. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=29200 (дата обращения: 28.10.2021).

20. Панарина О.В., Рашидова М.А., Беленькая Л.В., Трофимова Т.А., Шолохов Л.Ф. Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) // Acta biomedica scientifica. 2017. Т. 2. №4. С. 116.

21. Pereira-Lima J.F., Leaes C.G., Neto F.M., Barbosa M.V., da Silva A.L., Oliveira M. Hyperpolactinemia and body weight: prevalence of obesity and owerweight in patients with hyperprolactinemia. Res. J. Endocrinol. Metab. 2013; 1. Available at: http://www.hoajonline. com/journals/pdf/2053-3640-1 2.pdf.

22. Pereira-Lima. J. Hyperprolactinemia and body weight: prevalence of obesity and overweight in patients with hyperprolactinemia/ [et al]// Res J EndocrinMetab. 2013. 10.7243/2053-3640. P.1-2.

23. Рыкова О.В. Лабораторные аспекты диагностики гиперпролактинемии // Международный эндокринологический журнал. 2015. №4. С. 68.

24. Романцова Т.И. Репродукция и энергетический баланс: интегральная роль пролактина/ Т.И.Романцова// Ожирение и метаболизм. 2014. №5. 18 с.

25. Рожинская Л.Я. Минеральная плотность костной ткани у больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом / Л.Я Рожинская, Е.И. Марова, Л.К. Дзеранова // Проблемы эндокринологии. 1992. том 38, №6. С 17-19.

26. Соловьева А.С. Функционально-метаболическая оценка костной ткани у женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией: автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук./ А.С. Соловьева; Владивосток, 2006. 26 с.

27. Себко Т.В., Хейдар Л.А., Конеева С.С. Гиперпролактинемия // Российский медицинский журнал. 2016. Т.22. №5. С.250-257.

28. Santos Silva C.M. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists/ [et al.]// Obesity (Silver Spring). 2011. 19. P.800-805.

29. Yamamoto. T. Prolactin supplementation to culture medium improves beta-cell survival/ [et al]// Transplantation. 2010. 89(11). P.1328-1335 .Международный научно исследовательский журнал ▪ № 7 (49) ▪ Часть 3 ▪ Июль 90

30. Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Plasma prolactin level and risk of incident hypertension in postmenopausal women. Journal of Hypertension. 2010;28(7):1400-1405. https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328339f254.

31. Чистякова С.В. Современные офтальмодиагностические возможности раннего проявления гиперпролактинемии у женщин // Вестник Оренбургского университета. 2015. №12. С. 282.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА

Н.М. Аюбова, Б.С. Азизов

Ташкентский Государственный стоматологический институт

В статье обобщены сведения об актиническом кератозе, представлены современные данные литературы, посвященные вопросам эпидемиологии заболевания, особенностям клинической картины, диагностики, дифференциальной диагностики, терапия заболевания.

Ключевые слова: актинический кератоз, солнечный кератоз, сенильный кератоз, предраковое поражение кожи, хроническое фотоповреждение, плоскоклеточный рак in situ, солнечное излучение, ультрафиолет, актинический хейлит.

Aktinik keratoz muammosiga zamonaviy yondashish

N.M. Ayubova, B.S. Azizov

Maqolada aktinik keratoz kasalligi haqida ma'lumotlar umumlashtirilgan, kasallikning epidemiologiyasi, klinik ko'rinish xususiyatlari, diagnostika, differentsial diagnostika, kasallikni davolash masalalariga bag'ishlangan zamonaviy adabiyot ma'lumotlari keltirilgan.

Tayanch so'zlar: aktinik keratoz, quyosh keratozi, senil keratozi, saratondan oldingi teri shikastlanishi, surunkali fotodamaz, in situ skuamoz hujayrali karsinoma.

Modern view on the problem of Actinic keratosis

N.M. Ayubova, B.S. Azizov

The article summarizes information about actinic keratosis, presents modern literature data on the epidemiology of the disease, the features of the clinical picture, diagnosis, differential diagnosis, therapy of the disease.

Key words: actinic keratosis, solar keratosis, senile keratosis, precancerous skin lesion, chronic photodamage, squamous cell carcinoma in situ, solar radiation, ultraviolet, actinic cheilitis.

Актинический кератоз (синонимы солнечный кератоз, сенильный кератоз) является кератотическим и эритематозным поражением, возникающими на коже взрослого человека, подверженного хроническому воздействию света [Freeman RG. Carcinogenic effects of solar radiation and prevention measures. Cancer 1968; 21:1114-20]. Актинический кератоз, как правило, считается предраковыми поражениями с низким индивидуальным потенциалом озлокачествления и возможностью спонтанной регрессии.

Прогрессирование АК в инвазивный ПКР по данным различных авторов составляет от 0 до 0,53% на одно поражение АК в год. В работе американских ученых выявлено, что у 0,6% пациентов ПКР развивается на месте очага АК в течение первого года, и у 2,57% случаях в течение 4 лет соответственно. Математические модели, полученные из исследования, проведенного Marks et al. показывают, что у человека в среднем 7 очагов АК, и вероятность развития ПКР в течение 10 лет примерно 10% [Chen GJ, Feldman SR, Williford PM et al. Clinical diagnosis of actinic keratosis identifies an elderly population at high risk of developing skin cancer. Dermatol Surg 2005; 31:43-7]. В одном исследовании по оценке частоты рецидивов АК после полной регрессии показано, что возобновление заболевания наблюдается у 57% очагов поражения. Эти данные указывают на то, что наличие АК без адекватного лечения является динамическим, но хроническое состояние с низкой вероятностью спонтанной полной регрессии. В связи с риском прогрессирования в инвазивный ПКР и отсутствию точных прогностических инструментов в отношении определения повреждений, подверженных риску прогрессирования, адекватное лечение АК и полей канцерогенеза считается необходимым.

Эпидемиология.

Распространенность актинического кератоза зависит от уровня естественной инсоляции региона и находится в диапазоне между 6 и 25%. Среди населения Европы старше 40 лет распространенность актинического кератоза составляет 6-15%, в США – 11-26%. Самая высокая заболеваемость регистрируется в странах близких к экватору и населенных европеоидной расой, таких как Австралия. Среди населения Австралии старше 40 лет распространенность актинического кератоза достигает 40-60% [1,2,5].

Эпидемиологические данные показывают высокую частоту встречаемости АК в популяциях с фототипом кожи I-III и увеличение случаев АК в последние десятилетия по всему миру. Во всем мире АК становится самой частой карциномой in situ у человека. Помимо пола и возраста, известны и другие факторы риска, связанные с кумулятивным воздействием ультрафиолета. Человек с АК часто имеет характерные признаки: дерматогелиоз, такой как веснушки, солнечные лентиго и морщины. Географические факторы, такие как высота и широта, возросшие временные периоды пребывания на солнце (поездки на юг, мода на загар), история сильных солнечных ожогов в детстве, чувствительная кожа, фототип индивидуума, генетические нарушения (пигментная ксеродерма) и иммунодефицит способствует развитию АК [Schwartz et al., 2008]. Половые различия в профессиональном воздействии ультрафиолета могут объяснять большую распространенность АК у мужчин, чем у женщин, особенно у молодых людей [Anwar et al., 2004].

Самые высокие показатели распространенности отмечаются в странах, которые расположены близко к экватору и имеют большое количество светлокожего населения, такие как Австралия (Квинсленд), где показатели АК более 55% мужчин между 30-70 и 37% у женщин [Frost et al., 2000]. В Европе распространенность 15% среди мужчин и 6% среди женщин была зафиксирована в отчете [Memon et al., 2000]. С 1960-х годов среднегодовой прирост немеланомного рака кожи среди белых популяций в Европе, США, Канаде и Австралии составляли от 3% до 8% [Diepgen and Mahler, 2002]. В США распространенность составляет от 11 до 26% [Salasche, 2000]. В России нет достоверной статистики по заболеваемости актиническим кератозом, однако она, вероятно, соответствует средним европейским показателям 15% среди мужчин и 6% среди женщин. Точное число людей страдающих актиническим кератозом, базально-клеточным и плоскоклеточным раком кожи неизвестно, потому что в большинстве стран эти раковые заболевания не регистрируются в реестрах раковых заболеваний [Trakatelli et al., 2007;

Lucas et al., 2006]. В одном исследовании наблюдали пациентов с гистопатологически подтвержденным диагнозом АК на том же месте, где в последствии развился ПКР. Данные показывают, что из примерно 10% АК, которые перерастут в ПКР, прогресс займет около 2 лет [Fuchs etal., 2007].

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

Патогенез.

В возникновении актинического кератоза основную роль играет хроническое воздействие солнечного излучения. Эффект фотоповреждения кожи определяется кумулятивной дозой облучения, то есть суммарной дозой облучения, которую пациент получил в течение своей жизни. Ультрафиолетовое излучение индуцирует мутации в гене TP 53 (tumor protein 53), подавляющем опухолевый рост. Потеря функции гена p53 приводит к развитию неконтролируемой пролиферации кератиноцитов и формированию очагов актинического кератоза [2,7,9-11].

При иммуносупрессии, длящейся более 20 лет, риск возникновения актинического кератоза составляет 40-60% с высокой вероятностью злокачественной трансформации в плоскоклеточный рак [2,12,13].

Клиника.

Начинается заболевание неожиданно, с бессимптомного появления на открытых участках кожного покрова шелушащихся, инфильтрированных красноватых пятен небольшой величины, до 1 см в диаметре, с четкими границами. Чаще в процесс вовлекается кожа спинки носа, где на фоне пятна можно увидеть телеангиоэктазии. Это – эритематозная форма. Если процесс локализуется на лбу и верхнем веке, первичным элементом является бляшка с толстыми роговыми чешуйками (кожный рог), это – гипертрофическая форма. При педжетоидной форме заболевания высыпания напоминают себорейную бородавку из-за формы и коричневой окраски. Так проявляется пигментная или папилломатозная форма болезни. Если локализуется на нижней губе, где возникают трещины и эрозии – это актинический хейлит. Кроме этого, актинический кератоз может локализоваться на открытых участках тела: шея, плечи, кисти, предплечья, ушные раковины, щеки, волосистая часть кожи головы.

Возможны три варианта течения очагов актинического кератоза: спонтанный регресс, стабильное течение без тенденции к прогрессированию, трансформация в плоскоклеточный рак [4,7,12,16].

Диагностика.

Диагностируется актинический кератоз на основании клинических признаков, дерматоскопическими и гистологическими исследованиями.

При дерматоскопическом исследовании непигментированные очаги актинического кератоза на лице представлены «клубничным паттерном», определяемым как размытая эритема, расположенная между волосяными фолликулами. Волосяные фолликулы открыты, заполнены желтоватыми пробками и окружены белым ореолом. При проведении дерматоскопии других участков кожного покрова определяются точечные сосуды. [21,22]. Результаты, полученные при проведении дерматоскопии, должны рассматриваться исключительно в совокупности с данными объективного осмотра и с учетом анамнеза.

При морфологическом исследование для актинического кератоза характерны очаги гиперкератоза и паракератоза в сочетании с эластозом, дегенеретивными изменениями коллагеновых волокон и дисплазией эпидермальных клеток от легкой до сильной степени выраженности. При наличии паракератозазернистый слой эпидермиса отсутствует. Дисплазия проявляется дезорганизацией клеточных слоев и наличием атипичных кератиноцитов с крупными плеоморфными гиперхромными ядрами. При начальных стадиях актинического кератоза наблюдается легкая степень дисплазии. Выраженная дисплазия свидетельствуют о развитии плоскоклеточного рака кожи in situ или инвазивного плоскоклеточного рака. [7,12,20].

Неинвазивным методом диагностики актинического кератоза является конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, чувствительность которой составляет 80%, специфичность 98,6%. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия позволяет оценивать динамику процесса во время терапии, так как на близком к гистологическому исследованию уровне способна оценить клеточную атипию [4,16,24-26].

Дифференциальная диагностика.

Дифференциальную диагностику актинического кератоза проводят с себорейным кератозом, дискоидной красной волчанкой, плоскими бородавками, плоскоклеточным раком, базальноклеточным раком, лентиго-малигна, солнечным лентиго, беспигментной меланомой. Плоскоклеточный рак, беспигментная меланома и лентиго-малигна практически неотличимы от актинического кератоза, поэтому требуют морфологической верификации [12].

Лечение.

Основным направлением в лечении актинического кератоза является деструктивная терапия с использованием физических методов воздействия (криодеструкция, кюретаж и электрокоагуляция, лазерная и радиохирургическая деструкция, хирургическая эксцизия, фотодинамическая терапия). Кроме того, применяются цитотоксические, химические и иные методы лечения [5,13,24].

В связи риском трансформации актинического кератоза в плоскоклеточный рак кожи лечение заболевания рекомендовано проводить во всех случаях [5,16]. Решение о тактике лечения следует принимать совместно с пациентом. В исследовании K. Berry и соавт. (2017), показано, что врачам следует информировать пациентов о риске злокачественной трансформации актинического кератоза для формирования приверженности больного к терапии [27].

Метод лечения актинического кератоза определяется на основании данных о локализации, длительности заболевания, количестве очагов, возрасте, сопутствующей патологии, наличии иммуносупрессии [3,4]. При назначении терапии пациентам с множественными очагами актинического кератоза следует отдавать предпочтение методам лечения, оказывающим воздействие не только на очаги, но и окружающее их «поле канцеризации» [3,16].

Первой линией терапии при наличии единичных очагов является криодеструкция. При проведении процедуры криодеструкции происходит замораживание и кристаллизация межклеточной и внутриклеточной жидкости, что в дальнейшем приводит к разрушению клеточных мембран и нарушению микроциркуляции. Криодеструкция проводится одноцикловым (при поверхностных поражениях) или двухцикловым методом с экспозицией 20-40 секунд. В местах со слабовыраженной гиподермой (ушные раковины, нос, волосистая часть головы) экспозицию можно сократить до 10-15 секунд, повторив процедуру через три недели. В связи

с низкой себестоимостью процедуры, доступностью, отсутствием необходимости в местной анестезии криодеструкция является широко используемым методом. К основным недостаткам метода относится местная воспалительная реакция после проведения процедуры и последующая гипопигментация на месте бывшего очага. В области носа и ушных раковин криодеструкцию следует проводить с осторожностью, так как при глубокой заморозке существует вероятность образования атрофических рубцов. Глубокое замораживание тканей в области волосистой части головы может приводить к поражению надкостницы, в связи с чем пациентов могут беспокоить боли в течение нескольких дней после лечения. Через 3-4 недели после проведения криодеструкции обязателен осмотр пациента, при необходимости процедуру криодеструкции повторяют. Исчезновение высыпаний наблюдается в течение трех месяцев у 68-75% пациентов [3,4,12,16].

При наличии множественных очагов возможно проведение лазерной шлифовки лица. У пациентов могут наблюдаться побочные эффекты в виде болезненности, воспаления, длительного периода заживления, развития пигментации и рубцовых изменений [12].

Препаратом для топической терапии актинического кератоза является Имихимод в виде 5% него крема. Имихимод стимулирует иммунный ответ посредством индукции интерферона-а, фактора некроза опухоли и других цитокинов. Препарат наносят на очаги 1 раз в день 2-3 раза в неделю в течение 16 недель, после чего следует 4-недельный перерыв. Если очаги актинического кератоза сохраняются, лечение продолжают еще 4 недели. Имихимод хорошо переносится пациентами, если развивается выраженная эритема рекомендуется снижение дозы и кратности препарата до 1 раза в неделю. После окончания лечения у 10% пациентов могут наблюдаться рецидивы [3,12,17].



Рис 1. Актинический кератоз на предплечья хронического воздействия солнечного света.



Рис. 2. Множественные очаги актинического кератоза на различных этапах развития на местах хронического воздействия солнечного света.

В США и странах Европы доступен и применяется Ингенол мебутат гель, одобренный для применения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) в 2012 году. Ингенол мебутат является индуктором апоптоза, вызывает гибель предраковых клеток вследствие митоходриального отека и цитотосической клеточной антителозависимой реакции. Препарат выпускается в двух концентрациях: 0,05% – для лечения очагов на коже туловища и конечностей и 0,015 % – для нанесения на очаги, локализующиеся на коже лица и волосистой части головы. Ингенол мебутат применяется 1 раз в день в течение 2-3 дней подряд. На фоне терапии возможно развитие выраженной воспалительной реакции, отека, зуда, жжения кожи. В странах США и странах Европы на равне с имихимодом и фотодинамической терапией ингенол мебутат гель является первой линией терапии у пациентов с с множественными очагами АК или имеющих «поле канцеризации» с количеством очагов более 3 на площади 25 см2 [4,12,16,25].

Для лечения актинического кератоза Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) одобрен гель, содержащий в составе 3%-ный диклофенак натрия в 2,5%-ной гиалуроновой кислоте (topical 3% diclofenac in 2,5% hyaluronic acid gel). Механизм действия препарата при актиническом кератозе до конца не изучен. Диклофенак ингибирует фермент циклооксигеназу второго типа, что вызывает торможение биосинтеза простагландинов, в том числе простагландина Е2. Увеличение количества ЦОГ-2 обусловлено ее активным синтезом под действием определенных индукторов: воспалительных цитокинов, факторов роста, промоторов опухолевого роста, активированных онкогенов. В коже циклооксигеназа второго типа индуцируется в ответ на воздействие ультрафиолета. Повышение уровня ЦОГ-2 и простагландина Е2 в тканях ассоциировано с локальной иммуносупрессией, подавлением цитотоксической активности естественных киллеров, усиленной пролиферацией опухолевых клеток и неоангиогенезом. Ингибирование фермента циклооксигеназы второго типа, вероятно, может оказывать противоопухолевый эффект [12,17,32]. Гель, содержащий 3%-ный диклофенак натрия в 2,5%-ной гиалуроновой кислоте, рекомендован для терапии пациентов (особенно старше 75 лет) с множественными очагами актинического кератоза или имеющих «поле канцеризации» с количеством очагов более 3 на площади 25 см2 [16]. Гель наносится 2 раза в день в течение 8-12 недель. Максимальное количество наносимого геля не должно превышать 8 г в сутки. Клиническая эффективность достигается через 30 дней от начала лечения; полное разрешение очагов наблюдается у 31 и 47% пациентов через 2 и 3 месяца соответственно [12,17]. В сравнении с 5-фторурацилом и имиквимодом препарат хорошо переносится пациентами, практически не вызывает воспалительных явлений, однако является менее эффективным [17]. В настоящее время в лечении актинического кератоза исследуется эффективность других нестероидных противовоспалительных средств, в частности пироксикама [5,32].

Кроме этого при терапии актинического кератоза могут использоваться дермабразия, химические пилинги.

Заключение.

Актинический кератоз является широко распространенной патологией и представляет серьезную проблему для здравоохранения во всем мире в связи с возможностью

трансформации в плоскоклеточный рак кожи. Важным аспектом снижения распространенности актинического кератоза является профилактика, для чего необходимо обучение населения грамотному использованию солнцезащитных средств и информирование о вредных последствия часто повторяющегося неконтролируемого воздействия солнечного облучения. В Узбекистане наблюдается повышенный уровень инсоляции. Максимальную защиту от ультрафиолетового облучения обеспечивают солнцезащитные средства широкого спектра действия (с защитой от ультрафиолетовых лучей спектра А и В) с фактором защиты не ниже 30 (SPF30), которые необходимо наносить на все открытые участки кожи перед выходом на солнце. Лицам, имеющим факторы риска возникновения актинического кератоза, в особенности со светлым фототипом кожи, в летнее время необходимо избегать прямых солнечных лучей с 10:00 до 15:00, носить одежду с длинными рукавами, широкополую шляпу или зонт, не посещать солярий. Чрезвычайно важно обучение пациентов самоосмотру и выявлению очагов на подверженных хронической инсоляции участках кожного покрова для ранней диагностики и своевременного лечения актинического кератоза. Тактика лечения зависит от локализации, длительности заболевания, количества очагов, возраста, сопутствующей патологии, наличия иммуносупрессии. В некоторых случаях требуется комбинация методов терапии. В связи с риском трансформации актинического кератоза в плоскоклеточный рак кожи лечение заболевания рекомендовано проводить во всех случаях. При подозрении на злокаче¬ственный процесс необходимо провести морфологическое исследование [32-33].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Schmitz L., Kahl P., Majores M. et al. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. JEADV. 2016;30:1303-1307.

2. Strunk T., Braaten L.R., Szeimies R.M. Актинический кератоз – обзор литературы. Вестник дерматологии и венерологии. 2014;5:42-52.

3. Werner R.N., Jacobs A., Rosumeck S. et al. Methods and results report – evidence and consensus based (S3) guidelines for the treatment of actinic keratosis – international league of dermatological societies in cooperation with the European dermatology forum. JEADV. 2015;29(11):2069-2079.

4. Beasley K.L., Weiss R.A. Radiofrequency in cosmetic dermatology. Dermatol Clin. 2014;32(1):79-90.

5. De Olivera E.C.V., da Motta V.R.V., Pantoja P.C. et al. Actinic keratosis – review for clinical practice. Int J Dermatol. 2019;58(4):400-407.

6. Criscione V.D., Weinstock M.A., Naylor M.F. et al. Actinic keratoses: natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs topical tretinoin chemoprevention trial. Cancer. 2012;115:2523-2530.

7. Feldman S.R., Fleischer A.B. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment implications. Cutis. 2011;87(4):201-207.

8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 236 с.

9. Bäckvall H., Asplund A., Gustafsson A. et al. Genetic tumor archeology: microdissection and genetic heterogeneity in squamous and basal cell carcinoma. Mutat Res. 2005;571(1-2):65-79.

10. Padilla R.S., Sebastian S., Jiang Z. et al. Gene expression patterns of normal human skin, actinic keratosis and squamous cell carcinoma. Arch Dermatol. 2010;146(3):288-293.

11. Tomas D. Apoptosis, UV-radiation, precancerosis and skin tumor. Acta Med Croatica. 2009;63(2):53-58.

12. Dreno B., Amici J. M., Basset-Seguin N. et al. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam expert clinicians. JEADV. 2014;28:1141-1149.

13. Parrish J.A. Immunosuppression, skin cancer, and ultraviolet A radiation. N Engl J Med. 2005;353(25):2712-2713.

14. McBride P., Neale R., Pandeya N., Green A. Sun-related factors, beta papillomavirus, and actinic keratoses: a prospective study. Arch Dermatol. 2007;143(7):862-868.

15. Plasmeijer E.I., Neale R.E. Buettner P.G. Betapapillomavirus infection profiles in tissue sets from cutaneous squamous cell-carcinoma patient. Intl J Cancer. 2010;126(11):2614-2621.

16. Peris K., Calzavara-Pinton P.G., Neri L. Italian expert consen¬sus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patients. JEADV. 2016;30(7):1077-1084.

17. Quaedvlieg P.J., Tirsi E., Thissen M.R., Krekels G.A. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? Eur J Dermatol. 2006;16(4):335-339.

18. Park H., Kim W., Kim H., Yeo H. Cutaneous horn in premalignant and malignant conditions. Arch Craniofac Surg. 2016;17(1): 25-27.

19. Copcu E., Sivrioglu N., Culhaci N. Cutaneous horns: are these lesions as innocent as they seem to be? World J Surg Oncol. 2004;2:18.

20. Хлебникова А.Н., Бобров М.А., Селезнева Е.В., Чанглян К.А. Морфологические особенности актинического кератоза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012;2:10-15.

21. Zalaudek I., Giacomel J., Argenziano G. et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. Br J Dermatol. 2006;155(5):951-956.

22. Хлебникова А.Н., Обыденова К.В., Седова Т.Г., Андрюхина В.В. Диагностика актинического кератоза методом дерматоскопии. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(2):45-52.

23. Peris K., Micantonio T., Piccolo D. et al. Dermoscopic features of actinic keratosis. J Dtsch Dermatol Ges. 2007;5(11):970-976.

24. Goldenberg G. Treatment considerations in actinic keratosis. JEADV. 2017;31(S2):12-16.

25. Seyed Jafari S.M., Timchik T., Hunger R.E. In vivo confocal microscopy efficacy assessment of daylight photodynamic therapy in actinic keratosis patients. JEADV. 2016;175(2):375-381.

26. Pellacani G., Ulrich M., Casari A. et al. Grading keratinocyteatypia in actinic keratosis: a correlation of reflectance confocal microscopy and histopathology. JEADV. 2015;29(11):2216-2221.

27. Berry K., Butt M., Kirby J. S. Influence of information framing on patient decisions to treat actinic keratosis. JAMA Dermatol. 2017;153(5):421-426.

28. Pomerantz H., Hogan D., Eilers D. et all. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5%, for treating actinic keratosis: a randomized clinical trial. JAMA Dermatol. 2015;151(9):952-960.

29. Rosen R.H., Gupta A.K., Tyring S.K. Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response. J Am Acad Dermatol. 2012;66(3):486-493.

30. Bobyr I., Campanati A., Consales V. Ingenol mebutate in actinic keratosis: a clinical, videodermoscopic and immunohistochemical study. JEADV. 2017;31(2):260-266.

31. Pellacani G., Peris K., Guillen C. et al. A randomized trial com¬paring simultaneous vs. sequential field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutateon two separate areas of the head and body. JEADV. 2015;29(11):2192-2198.

32. Thomas G.J., Herranz P., Cruz S.B., Parodi A. Treatment of actinic keratosis through inhibition of cyclooxygenase-2: Potential mechanism of action of diclofenac sodium 3% in hyaluronic acid 2,5%. Dermatol Ther. 2019;32(3):e12800.

33. Абрамова Т.В., Мураховская Е.К., Ковалева Ю.П. Актинический кератоз: современный взгляд на проблему. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):5-13. https://doi.org/10.25208/0042-4609- 2019-95-6-5-13.

К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ ВЕРРУКОЗНОГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО НЕВУСА В ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОЛОГА

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

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии› МЗ РУз

С целью расширения познаний врачами-дерматологами на уровне первичного звена здравоохранения, в данной статье приведены обзорные сведения об основных аспектах веррукозного эпидермального невуса и на основе материалах собственных наблюдений проанализированы клинико-морфологические особенности заболевания. Наблюдение демонстрирует клинические особенности данной формы заболевания, представляющие трудности в диагностике и выбора терапии в связи с неясной этиологией, схожестью с другими кожными заболеваниями.

Ключевые слова: невус эпидермальный, невус веррукозный эпидермальный, дифференциальная диагностика, патоморфологические особенности.

Dermatolog amaliyotida verrukoz epidermal nevusning diagnostikasi masalasi

A.B. Raxmatov, S.Sh. Begimkulov, I.A. Samarxodjayeva

Ushbu maqola birlamchi tibbiy yordam darajasidagi dermatologlarning bilimlarini kengaytirish maqsadida verrukoz epidermal nevusning asosiy jihatlari haqida umumiy ma’lumot beradi va o‘z kuzatishlarimiz asosida kasallikning klinik va morfologik xususiyatlarini tahlil qiladi. Kuzatish kasallikning ushbu shaklining klinik xususiyatlarini ko‘rsatadi, bu noaniq etiologiya ega, boshqa teri kasalliklari bilan o‘xshashlik tufayli tashxis qo‘yish va davolashni tanlashda qiyinchiliklarga olib keladi.

Tayanch so‘zlar: epidermal nevus, epidermal verrukoz nevus, differensial tashxis, patomorfologik xususiyatlar.

On the issue of diagnosis of verrucous epidermal nevus in the practice of a dermatologist

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

In order to expand the knowledge of dermatologists at the level of primary health care, this article provides an overview of the main aspects of verrucous epidermal nevus and, based on our own observations, analyzes the clinical and morphological features of the disease. The observation demonstrates the clinical features of this form of the disease, which present difficulties in diagnosis and choice of therapy due to unclear etiology, similarity with other skin diseases.

Key words: epidermal nevus, epidermal verrucous nevus, differential diagnosis, pathomorphological features.

Эпидермальные невусы (ЭН) представляют собой как систематизированный папилломатоз, так и бородавчатую дисплазию верхних слоев кожи, часто с некоторым вовлечением дермы, что иногда может сопровождаться воспалительной реакцией. В настоящее время, отсутствие единого мнения в отношении классификации является причиной многих дискуссий по поводу идентификации ЭН как самостоятельных дерматозов, либо как проявлений синдрома невуса эпидермального (СЭН). Данные генодерматозы вызваны, вероятно, аномалией в эктодерме зародыша, из которой развиваются эпидермис и нервная система плода [1]. С силу этих причин используемая терминология может варьировать у разных авторов и, зачастую грань между ЭН и СЭН представляется условной.

Среди клинических форм ЭН внимания заслуживает веррукозный эпидермальный невус (ВЭН), представляющий собой узловатый доброкачественный дефект развития с аномальным строением. Синонимами ВЭН являются: невус ихтиозиформный, гиперкератотический, бородавчатый, твердый, односторонний, линеарный. Формирование невуса происходит на последних стадиях внутриутробного развития плода [10]. Дебютирует ВЭН в основном у лиц обоего пола в раннем детском возрасте, но и также при наличии предрасполагающих факторов (травма) может дебютировать в подростковом, юношеском и более позднем возрасте [1,2,5,6].

В клиническом течении ВЭН различают ограниченную и множественную (диссеминированную) разновидности [2,7]. При множественной форме элементы беспорядочно разбросаны по кожному покрову, располагаются в зонах Захарьина-Геда (чаще) или по ходу нервов и крупных сосудов [1,2,8,9]. Высыпания имеют тенденции к самопроизвольному разрешению [7,10]. Часто ВЭН сочетается с заболеваниями центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, скелета, с катарактой, эпилепсией, пигментным невусом, невусом сальных желез и раком кожи [6,10,12,13]. Л.В. Белова указывает, что линейные невусы (относятся к множественным) располагаются по линиям A. Blaschko. В норме эти линии не визуализируются, считаются сцепленными с Х-хромосомой. Однако они могут быть видны уже при рождении в виде врожденного невуса. В этом случае происходит нарушение хода миграции меланобластов на 3-6-м месяцах в процессе дифференцировки. Они формируются также в результате мутации и пролиферации мутантных клеток в ходе эмбриогенеза. Невусы в этом случае могут появляться в более позднем возрасте, что может быть результатом реакции индивидуума на травму, стресс и гормональные нарушения [8,10]. ВЭН увеличивается за счет нарастания элевирующих элементов с рыжевато-коричнево-черными корочками. За пределы своей изначальной локализации он распространяется крайне медленно, а после пубертатного возраста прогрессирование обычно прекращается [2,12].

Классические клинические критерии диагностики, предложенные Альтманом и Мехреганом (1971 г.) в модификации Морага и Метцкера (1985 г.) включают: ранний возраст начала заболевания, преобладание у женщин, частое поражение левой ноги, зуд, характерный псориазоподобный вид и выраженную рефрактерность к терапии [7].

При патоморфологической диагностике ВЭН необходимо учитывать наличие следующих неспецифических гистологических признаков: гиперкератоз, акантоз и папилломатоз, а при диагностике воспалительного линейного бородавчатого ЭН – очаговый паракератоз и неспецифический мононуклеарный инфильтрат в сосочковом слое дер-

мы. При мономорфных папулезных высыпаниях в перечень дифференциальной диагностики, кроме того, необходимо включать унилатеральные формы псориаза, красного плоского лишая. Для псориаза характерны гиперпаракератоз, скопления нейтрофильных гранулоцитов в шиповатом слое (пустулы Когоя) и в области гиперкератотического ороговения (микроабсцессы Мунро), очаговая потеря зернистого слоя, побледнение эпидермиса и уплощение надсосочкового слоя с истончением эпидермиса над удлиненными сосочками дермы, однообразный акантоз с удлинением межсосочковых клиньев эпидермиса, эктатические капилляры в удлиненных сосочках дермы (папилломатоз). Поверхностный периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат с примесью отдельных нейтрофильных гранулоцитов. Красный плоский лишай характеризуется следующими признаками: ограниченный гиперкератоз, V-образное утолщение зернистого слоя, акантоз с межсосочковыми клиньями эпидермиса в форме зубьев пилы, дерматит пограничной зоны с вакуольной дегенерацией дермоэпидермального соединения и апоптотическими кератиноцитами в базальном слое (тела Givatte), субэпидермальный полосовидный преимущественно лимфоцитарный инфильтрат [5;9].

Подход к терапии в каждом случае индивидуальный и симптоматический. При одиночном очаге ВЭН, его одностороннем варианте, папилломатозном (мягком) ЭН, невусе сальном, комедоноподобном невусе, невусе сальных желез при синдроме Шиммельпеннига-Фойерштайна-Мимса показаны хирургическое иссечение, электроэксцизия, удаление лучами неодимового лазера [3]. По косметическим показаниям может быть рациональной дермабразия ВЭН и его односторонней формы, а при распространенной линеарной манифестации ЭН целесообразна криодеструкция. В качестве альтернативного метода эффективна местная терапия: мази под окклюзионную повязку 1 раз в день с витамином D, A, E, 3-5% салициловой кислотой на вазелиновой основе, либо 0,05% мази витамина А (мазь третиноиновая – трети-

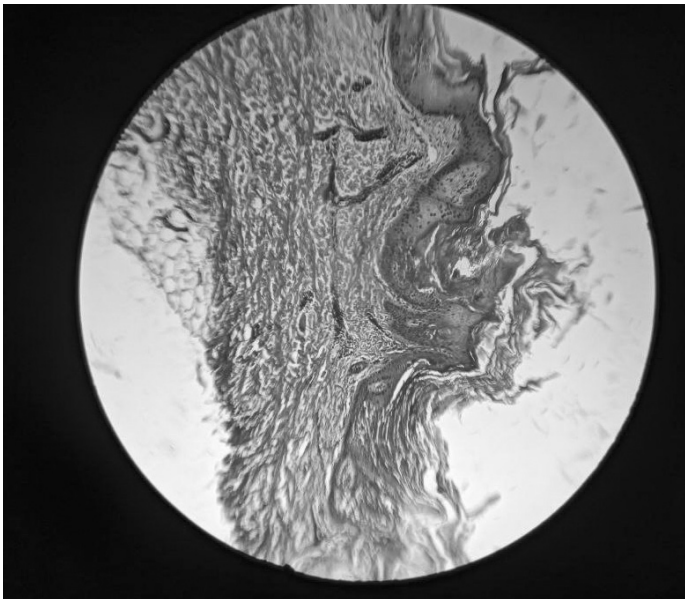


Рис. 2. Множественные очаги актинического кератоза на различных этапах развития на местах хронического воздействия солнечного света.



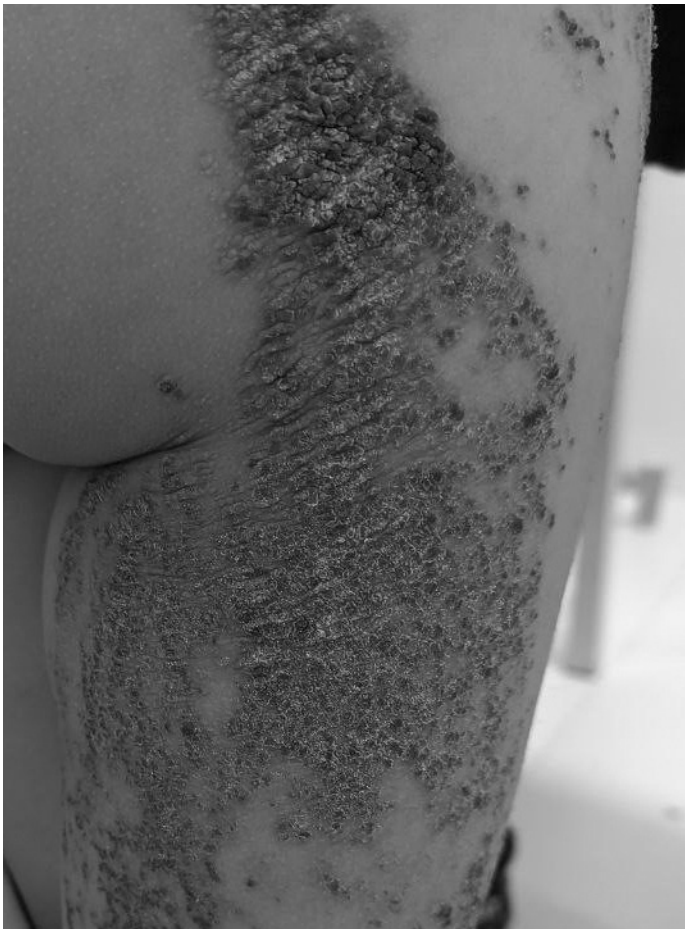


Рис. 2.а,б. Бородавчатый эпидермальный невус: унилатеральные, веррукозные бляшковидные коричневые пятнистые высыпания на коже туловища справа, в подмышечной области, не пересекающие среднюю линию туловища и в области задней поверхности правого бедра.

ноин 0,05, этиленгликоль 25,0, монометиловый эфир, пропиленгликоль до 100,0) [3,10].

Наше клиническое наблюдение.

Пациент М. 18 лет, студент, направлен на консультацию для уточнения характера дерматоза. Из анамнеза. Жалоб не предъявлял, впервые высыпания на коже туловища появились с детства, постепенно количество элементов увеличивалось и распространилось на внутреннюю поверхность правой руки и ноги. Наличие новых бляшек на коже рук и ног справа заметил 6 месяцев назад. Первоначально элементы составляли до 1-3 см в диаметре, характеризовались округлой формой, располагались на коже спины от правого плечевого сустава по диагонали до средней линии туловища в области грудного отдела позвоночника. В детстве элементы имели мягкую тестоватую консистенцию и светло-розовую окраску. После 14 лет без видимой причины стал отмечать рост образований в размерах с тенденцией к слиянию. Новообразования приобрели тёмную окраску и плотную шероховатую структуру, не сопровождались зудом. За медицинской помощью пациент не обращался. Самостоятельное применение местных средств народной медицины положительного эффекта не дали. Обратился к дерматологу из-за выраженного косметического дефекта. Наследственность не отягощена. С целью исключения синдрома эпидермальных невусов было проведено гистологическое исследование. Учитывая клиническую картину и данные гистологического исследования, диагностирован линейный ВЭН.

Учитывая клиническую картину и данные гистологического исследования, диагностирован линейный ВЭН. Дерматовенерологом был установлен диагноз линеарного бородавчатого эпидермального невуса грудной клетки справа, правой верхней и нижней конечности. Проведено гистологическое исследование элемента с внутренней поверхности предплечья.

Status localis: на коже передней грудной клетки справа по линиям Блашко с переходом на подмышечную область, внутреннюю поверхность плеча, предплечья и наружной поверхности правого бедра имеются мягкие тесно прилегающие друг к другу папулы темно-коричневого цвета (рис. 2а, 2б). «В биоптате фрагмент кожи, состоящий из множественных линейно сгруппированных папилломатозных образований неправильной формы, тесно прилежащих друг к другу, с акантозом, мелкими внутриэпидермальными роговыми кистами и выраженным диффузным воспалительным инфильтратом в дерме. Клеточный состав инфильтрата представлен лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами. Элементы меланоцитарного невуса («невусные клетки») отсутствуют (рис. 1).

Заключение: морфологическая картина не имеет черт специфичности, что не позволяет высказаться об ее нозологической принадлежности. Однако, с учетом макроскопической картины, можно говорить о линеарном (линейном) бородавчатом эпидермальном невусе (ВЭН)».

Заключение. Таким образом, представленный клинический случай заслуживает внимания как редкий дерматоз и, указывает на необходимость повышения междисциплинарной преемственности между дерматовенерологами при постановке диагноза эпидермальный невус и диктует о необходимости дальнейшего изучения патогенетических особенностей ВЭН и его разновидностей, что в перспективе улучшит дифференциальную диагностику и решит дилемму эффективного лечения эпидермальных невусов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии. М. 2003;653-663,1141.
2. Белова Л.В. Линейный пигментный волосяной бородавчатый невус. Вестник дерматологии и венерологии. 1985;5:49-50.
3. Дягтярев О.В., Думченко В.В., Шашкова А.А. и др. Врожденные невусы у детей. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014; 4:8-10.
4. Елкин В.Д., Седова Т.Г., Плотникова Е.В. Иглистый ихтиоз или вер- рукозный эпидермальный невус. Альманах клинической медицины. 2017; 45(1):62-67.
5. Жемчужников Д.В. Линии Блашко. www.academia.edu 2013, 1.3.
6. Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А., и др. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас). М. 2015;285-286.
7. Олисова О.Ю., Грабовская О.В., Теплюк Н.П. Унилатеральные дерматозы, связь с линиями Блашко и неврологическими изменениями. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014;5:22-29.
8. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. М. 1999;2:880.
9. Asch S, Sugarman JL. Epidermal nevus syndromes. Handb Clin Neurol.2015;132:291-316.
10. Castilla EE, Dutra MG. Epidemiology of congenital pigmented naevi: I. Incidence rates and relative frequencies. Br J Dermatol. 1981;104:421-427.
11. Sugarman JL, Asch S. Epidermal nevus syndromes: New insights into whorls and swirls. Pediat Dermatol. 2018;35:21-29. www.onlinelibrary.wiley.com/) https://doi.org/10.1111/pde.13273
12. Garcias-Ladaria J, Cuadrado Rosón M, Pascual-López M. Epidermal Nevi and Related Syndromes Part 1: Keratinocytic Nevi. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition).2018;109:8(677-686). https://doi.org/10.1016/j.adengl.2018.07.019
13. Studnitsyn AA. Differential diagnosis of skin diseases. M. 1983;382-383. (In Russ.).
14. Levinsohn JL, Sugarman JL, Yale Center for Mendelian Genomics, McNiff JM, Antaya RJ, Choate KA. Somatic mutations in NEK9 cause ne vus comedonicus. Am J Hum Genet. 2016;98:1030-1037.

СЛУЧАЙ ИНФИЛЬТРАТИВНО-НАГНОИТЕЛЬНОЙ ТРИХОФИТИИ ПАХОВОЙ ОБЛАСТИ НА ФОНЕ ВИТИЛИГО

Г.А. Исмаилова, Ф.Ф. Хашимов, Г.Б. Койлыбаева, А.Р. Салиев

Ташкентская медицинская академия

Керион – это тяжелая реакция гиперчувствительности на грибковую инфекцию, которая редко наблюдается в паху. Несмотря на проведение широкомасштабных мер по первичной профилактике заразных кожных заболеваний и инфекций, передаваемых половым путем, даже сегодня среди населения нередки случаи религиозного консерватизма в отношении гигиены половых органов, в частности по поводу частого бритья волос на лобке. Приведенный случай показывает клиническое течение инфильтративно-нагноительной трихофитии у 19-летней молодой девушки, у которой был тяжелый керион лобка и вульвы на фоне витилиго. Пациентку успешно лечили внутривенным введением антибиотиков, пероральными противогрибковыми препаратами и влажными местными повязками. В этом случае описываются факторы риска и методы лечения тяжелой формы кериона паховой области, а также возможные профилактические меры, которые могут снизить его распространение.

Ключевые слова: инфильтративно-нагноительная трихофития, лобковая область, инфекции передающиеся половым путем, тактика ведения пациентов, профилактика.

Vitiligo fonida chov sohasi infiltrativ-yiringli trixofitiya kasalligi uchrash holati

G.A. Ismailova, F.F. Xashimov, G.B. Koilybaeva, A.R. Saliyev

Kerion – zamburug‘ infeksiyasiga o‘ta sezgirlikning og‘ir reaksiyasi bo‘lib, chov sohasida juda kam kuzatiladi. Jinsiy yo‘l bilan yuquvchi teri kasalliklari va infeksiyalarining oldini olish bo‘yicha keng ko‘lamli profilaktika ishlari olib borilayotganiga qaramay, hatto bugungi kunda ham aholi orasida jinsiy a’zolar gigiyenasi, jumladan, qovdagi tuklarni tez-tez qirish borasida diniy mutaassiblik ancha uchrab turadi. Maqolada keltirilgan holat vitiligo fonida qov va vulvasida kerionning og‘ir shakli bo‘lgan 19 yoshli qizda chov sohasi infiltrativ-yiringli trixofitiyaning klinik kechishini namoyon etadi. Bemor qiz vena ichiga antibotikni tomchilatib yuborish, zamburug‘ga qarshi preparatlarni ichish va mahalliy nam bog‘lamalarni taqish orqali muvaffaqiyatli davolandi. Mazkur maqolada chov sohasi kerionning og‘ir shakli xavf omili va davolash usullari, shuningdek, kasallik tarqalishini kamaytirish borasidagi amalga oshiriluvchi profilaktik choralar bayon etiladi.

Tayanch so‘zlar: infiltrativ-yiringli trixofitiya, chov sohasi, jinsiy yo‘l bilan yuquvchi infeksiyalar, bemorlarni olib borish taktikasi, kasallikning oldini olish.

A case of infiltrative-supuporative trichophytia of the inguinal region due to vitiligo

G.A. Ismailova, F.F. Khashimov, G.B. Koilybaeva, A.R. Saliev

Kerion is a severe hypersensitivity reaction to a fungal infection that is rarely seen in the groin. Despite the implementation of large-scale measures for the primary prevention of contagious skin diseases and sexually transmitted infections, even today among the population there are often cases of religious conservatism regarding genital hygiene, in particular regarding frequent shaving of pubic hair. The presented case shows the clinical course of infiltrative-suppurative trichophytosis in a 19-year-old young girl who had severe kerion of the pubis and vulva against the background of vitiligo. The patient was successfully treated with intravenous antibiotics, oral antifungals, and moist topical dressings. This case describes the risk factors and treatments for severe inguinal kerion, as well as possible preventive measures that can reduce its spread.

Key words: infiltrative-suppurative trichophytosis, pubic region, sexually transmitted infections, patient management tactics, prevention.

Керион – это тяжелая воспалительная реакция на дерматофитную инфекцию. Чаще всего это заболевание рассматривается как осложнение инфекции дерматофитии, в особенности трихофитии и связано с плохой гигиеной, контактом с животными, беспорядочными половыми связями и низким социально-экономическим статусом [1,2,3,6,10]. Клиническая картина дерматофитных инфекций разнообразна, начиная от преходящих и неспецифических симптомов и заканчивая чрезвычайно болезненными, деструктивными пустулезными поражениями, которые могут привести к необратимой алопеции. Эти пустулезные поражения, наблюдаемые при образовании керионов, обусловлены реакцией гиперчувствительности замедленного типа на дерматофитную инфекцию. Хотя инфекция чаще всего проявляется на волосистой части головы, она может возникнуть на любом участке тела, в нашем клиническом случае в паховой области молодой женщины, что еще больше усложняет диагностику [4,5,8,11,12,14]. Несвоевременная диагностика дерматофитной инфекции увеличивает риск тяжелого течения и образования кериона. К сожалению, диагноз керион часто ставится только после безуспешной антибактериальной терапии [7,8,13]. Недавний Кохреиновский обзор выявил применение тербинафина с поправкой на вес (10-20 кг: 62,5 мг/кг/сут; 20-40 кг: 125 мг/кг/сут; >40 кг: 250 мг/кг/сут в течение 2-4 недель) или флуконазола (нагрузочная доза 6-12 мг/кг/сут, затем 3-6 мг/кг/сут в течение 2-4 недель), чтобы повысить эффективность лечения, как стандартный режим лечения гризеофульвином (10-25 мг/кг/сут в течение 6-8 недель) при лечении инфекций Trichophyton, таких как Керион Цельси [12]. Согласно зарубежной литературе, Kerion Celci паховой области встречается редко. Зарегистрированные случаи свидетельствуют о географическом разнообразии заболевания, но во всех отчетах в качестве возбудителя грибка был идентифицирован Trichophyton mentagrophytes, и у многих пациентов болезнь развивалась после бритья лобковой области [14,15,16,17]. Стоит отметить, частую встречаемость Kerion Celci среди населения Республики Узбекистан, где путями заражения могут быть беспорядочные половые контакты, инфекции, передающиеся половым путем, бытовые контакты, скотоложство [1,2,3,6,8,9]. Диагностика обычно

требует культивирования грибов или биопсии кожи с периодическим окрашиванием реактивом Шиффа, поскольку соскобы, полученные с помощью гидроксида калия (KOH), могут не идентифицировать возбудителя глубоких инфекций [8,17]. Kerion Celci с большей вероятностью развивается при отсутствии своевременной медицинской помощи. Религия, личные предпочтения и ограниченные медицинские знания – все это может помешать пациенту обратиться за медицинской помощью. Несвоевременное вмешательство в сочетании с диагностическими трудностями, связанными с Kerion Celci паховой области, могут увеличить риск осложнении этого заболевания [5,6,16,17,18,19,20].

Клинический случай.

19-летняя молодая девушка, жительница Ташкентской области, страдающая витилиго с детства, без какой-либо известной серьезной истории болезни с жалобами на наличие зуда, болезненного отека и экссудативной сыпи в паху в течении 2-х недель обратилась в отделение поликлиники Ташкентского областного кожно-венерологического диспансера. Со слов пациентки недавних травм в этой области не было, однако она произвела депиляцию паховой области за неделю до появления сыпи. Со слов не была сексуально активна, отрицала какие-либо сексуальные связи. Пациентка не помнила какие-то недавние контакты с домашними животными, но одобрила проживание в сообществе, где много животных в этом районе. Несмотря на то, что испытывала сильный дискомфорт, а также из-за религиозных убеждений и нежелания раскрывать конфиденциальную медицинскую информацию из опасения, что слухи о ее состоянии распространятся по ее месту жительства и месту работы, девушка не обратилась за лечением при появлении симптомов, предположив, что болезнь пройдет сама по себе. Однако, когда в течение недели не наблюдалось улучшения симптомов, обратилась за лечением к местному семейному врачу по месту жительства. С подозрением на бактериальный фолликулит ей назначили амоксициллин – клавуланат (875 мг перорально каждые 12 часов) и фузидовую кислоту – фуцидин (крем для местного применения каждые 24 часа). После 1 недели терапии улучшения симптомов не наблюдалось, и пациентка была направлена в ТашОКВ. Физикальный осмотр выявил у пациентки, испытывающей дискомфорт, эритематозную, пустулезную, карбункулоподобную сыпь на лобке, больших половых губах и верхней части бедер (рис.1).



Рис.1. Больная М., 19 лет. Диагноз: витилиго, инфильтративно-нагноительная трихофития лобковой области.

У пациентки была лихорадка. Кожа в паховой области была воспалена (гиперемирована и отечна), наблюдались болезненность при пальпации, выделение гноя из расширенных фолликулярных отверстий при надавливании (симптом «медовых сот» положителен), появление запаха плесени, появление красноватых уплотнений в паху и общее ухудшение самочувствия. Кроме объективного осмотра была проведена лабораторная диагностика (микроскопическое исследование и культуральный метод исследования), позволяющие идентифицировать возбудитель. Образцы возбудителей для микроскопии и культурального посева были взяты путем поскабливания очага поражения. Также дополнительные лабораторные исследования включали ПЦР-диагностику и бактериальный посев при подозрении на заражение вирусом простого герпеса (ВПГ) с бактериальной суперинфекцией. В ожидании результатов этих анализов пациентке начали назначать клиндамицин (600 мг внутривенно каждые 8 часов) и ципрофлоксацин (500 мг перорально каждые 12 часов). С помощью ПЦР было установлено, что очаг поражения отрицателен на ВПГ, а бактериальная культура была положительной на виды Pseudomonas aeruginosa и Klebsiella. После 3-х дней терапии на передней и внутренней поверхности бедер появилось несколько сателлитных поражений. Было подозрение на тяжелую кандидозную инфекцию, и к схеме лечения был добавлен флуконазол (450 мг перорально каждые 24 часа). Окраска реактивом Шиффа была отрицательной, но грибковые гифы и споры присутствовали, поэтому была добавлена терапия тербинафином (250 мг перорально каждые 24 часа) и бетаметазоном (крем для местного применения каждые 24 часа). Грибковая культура, взятая в это время, была положительной на T. Mentagrophytes. В это время, через 5 дней после госпитализации и почти через 3 недели после появления симптомов, пациентке был поставлен диагноз паховая инфильтративно-нагноительная трихофития (Kerion Celci) с вторичным бактериальным фолликулитом. Местно очаг поражения каждый день обрабатывался 3% перекисью водорода, для удаления гнойных масс, затем периферия очага обрабатывалась 2% спиртовым раствором йода, первые 3 дня лечения на очаг накладывалась 20% ихтиоловая мазь на ночь. На утро место поражения обрабатывалось кремом мупироцепт 2%. Кроме того, на область поражения применяли УФО в течении 5 дней по 1-2 минут. Для снижения аллергизации были назначены таблетки Эдем, для гепатопротекции капсулы Эссенциале и витаминотерапия в виде аскорбиновой кислоты внутривенно. В общей сложности пациентка получила 7-дневный курс антибиотиков и 6-дневный курс флуконазола, а также 2 месяца тербинафина и бетаметазона. Симптомы заболевания начали улучшаться на 9-й день госпитализации, после того как она прошла полный курс терапии антибиотиками и флуконазолом. Пациентка находилась в стационаре в общей сложности 18 дней. При выписке пациентка сообщила о полном исчезновении симптомов, и отсутствии стойких клинических признаков заболевания. Разрешение заболевания было подтверждено на контрольном приеме через 5 недель после выписки, и все виды терапии были прекращены. Остаточных рубцов не было, пациентка была довольна своим клиническим исходом.

Удаление волос на лобке распространено во многих культурах по всему миру [18,19]. Большинство женщин занимаются этой практикой в какой-то момент своей жизни, причем более высокие показатели наблюдаются в опре-

деленных культурных и религиозных группах [20,21,22]. Бритье и депиляция области гениталий связано с многочисленными заболеваниями, включая как незначительные повреждения (повреждение эпидермиса, вросшие волосы), так и более серьезные состояния, требующие медицинской помощи (фолликулит) [23]. Этот факт является немало значимым источником потенциальной болезни для индивида, и, поэтому врачи должны позаботиться о том, чтобы обсудить и разрешить эти проблемы деликатно. Санитарно-просветительные работы, в которых обсуждается гигиена половых органов в начале полового созревания, также могут быть полезны для пропаганды безопасных гигиенических практик среди подрастающего поколения [2,3,8,14,15,16,17]. Чтобы обеспечить консультирование, соответствующее культурным особенностям, врачи должны понимать, какие пациенты удаляют волосы на лобке и почему. Удаление волос на теле ассоциируется с хорошей гигиеной в исламских традициях, и как бритье, так и восковая эпиляция распространены среди женщин и рассматриваются как гигиеническое поведение. Существует также социальное давление, требующее удаления волос на лобке [25]. Это говорит о социальных барьерах на пути получения медицинской помощи. Часто предполагается, что гинекологические жалобы связаны с сексуальным поведением, особенно в замкнутых религиозных общинах, и логично, что женщины, особенно незамужние, как пациентка в данном случае, могут предпочесть избегать лечения, вместо того чтобы подвергать себя потенциальной критике за сексуальную распущенность, которая может привести к социальной изоляции. Консультирование пациентов о том, как избегать удаления волос на лобке, вряд ли будет эффективным, если это укоренившаяся в культуре практика. Однако медицинские работники могут продвигать более безопасные механизмы, такие как использование триммеров для волос или лазерная эпиляция вместо бритья, причем триммеры для волос являются особенно экономичной альтернативой. На сегодняшний день каждый зарегистрированный случай Кериона паховой области и многие зарегистрированные случаи Кериона в других анатомических локализациях указывают на клиническое течение, осложненное первоначальным неправильным диагнозом и последующей задержкой в лечении. Это может быть связано с рядом факторов, включая неспецифические признаки и симптомы, а также низкую клиническую подозрительность на Керион в необычных анатомических местах. Важно отметить, что неправильный диагноз часто ставится из-за того, что пациенты находятся на поздней стадии заболевания, когда грибковая инфекция настолько серьезна, что вызывает пустулезно-экссудативные изменения, более характерные для бактериальной инфекции. Таким образом, у врачей должен быть высокий показатель клинического подозрения на грибковую инфекцию, когда у пациентов наблюдается то, что выглядит как фолликулит, и недавнее бритье паховой области в анамнезе. Более высокая клиническая подозрительность приведет к более раннему целенаправленному диагностическому тестированию с использованием культуры грибов, что в конечном итоге приведет к более быстрому лечению и, в идеале, к более быстрому разрешению заболевания [9,24,26,27,28].

В заключении можно отметить, что Керион представляет собой острую воспалительную реакцию, опосредованную Т-клетками на дерматофитную инфекцию, и его узелково-пустулезное проявление легко можно принять за бактериальный фолликулит, но он не поддается антибактериальной терапии. На сегодняшний день в литературе имеются лишь единичные публикации об этой болезни, а локализация в области вульвы и паха является чрезвычайно редкой. Можно предположить, что Керион вульвы и паха может быть связан с недавним контактом с животными и недавним бритьем паховой области (как в приведенном случае). Клиническое подозрение на Керион должно быть высоким в случаях подозрения на бактериальный фолликулит. Медицинские работники могут помочь бороться с распространением Кериона лобковой области, пропагандируя гигиену половых органов и поощряя пациентов незамедлительно обращаться за медицинской помощью при появлении признаков инфекции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абидова З.М. Современная эпидемиология и видовой состав возбудителей дерматомикозов в Узбекистане //Новости дерматовенерол. и репродуктивного здоровья. 2004. №1. С.44-48.

2. Ваисов А.Ш., Мусаева Н.Ш., Джаббаров Н.Х. Трихофития – инфекция, передаваемая половым путем. //Новости дерматол. и венерол. 2002. №3-4. С.39-41.

3. Грибковые заболевания среди сельского населения Узбекистана по данным целевого медицинского осмотра /Менликулов П.Р., Абидова З.М., Исраилов Х.Т., Ганиев А.М. //Педиатрия. 2004. №1. С.5-8.

4. Редко наблюдающиеся формы трихофитии /Шеклаков Н.Д., Бормотов В.Ю., Зисерман В.Е., Мишнаевский Э.А. //Вестн. дерматол. и венерол. 1986. №9. С.65-66.

5. Хисматуллина З.Р. К вопросу об атипичных формах трихофитии //Здравоохранение Башкирстана. 1995. №2-3. С.75-77.

6. Исмаилова Г.А., Койлыбаева Г.Б. Клинические особенности лобковой трихофитии. Матер. III-Межд. научно-практич. конф., Фергана. 2023. С.72-73.

7. Исмаилова Г.А. Тербинафин в терапии грибковых инфекций у взрослых и детей. // Проблемы медицинской микологии. 2007. 2. С.61-62.

8. Исмаилова Г.А., Самигуллина А.Р. Особенности эпидемиологии и клинического течения чесотки в современных условиях // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003. 5. С.42-45.

9. Исмаилова Г.А., Джураева И.А., Вапаев У.Г. Клинико-иммунологическая оценка комплексной терапии зооантропонозной трихофитии // Журнал теоритической и клинической медицины. 2017. 1. С.124-127.

10. Nakagawa H, Nishihara M, Nakamura T. Kerion and tinea capitis. IDCases 2018;14:e00418 10.1016/j.idcr.2018.e00418.

11. John AM, Schwartz RA, Janniger CK. The kerion: an angry tinea capitis. Int J Dermatol 2018;57:3-9. 10.1111/ijd.13423.

12. Jaspers GJ, Werrij BG, Jagtman BA, et al. Severe kerion celsi due to Trichophyton mentagrophytes: a case report. Acta Paediatr 2011;100:e181-3. 10.1111/j.1651-2227.2011.02256.x

13. Feetham JE, Sargant N. Kerion celsi: a misdiagnosed scalp infection. Arch Dis Child 2016;101:503 10.1136/archdischild-2015-309756

14. Dickison P, Forward E, Fischer G. Fungal kerion of the vulva. Australas J Dermatol 2018;59:333-4. 10.1111/ajd.12777

15. Pinto V, Marinaccio M, Serratì A, et al. [Kerion of the vulva. Report of a case and review of the literature]. Minerva Ginecol 1993;45:501-5.

16. Bougrine A, Villeneuve-Tang C, Bouffard D, et al. Kerion of the vulva caused by Trichophyton mentagrophytes. J Cutan Med Surg 2014;18:206-9. 10.2310/7750.2013.13101

17. Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Maly A, et al. Kerion celsi of the vulva: an unusual location. J de Mycologie Méd 2014;24:359–60. 10.1016/j.mycmed.2014.06.050

18. Craig LK, Gray PB. Pubic Hair Removal Practices in Cross-Cultural Perspective. Cross-Cultural Res 2018. 10.1177/1069397118799298

19. Ramsey S, Sweeney C, Fraser M, et al. Pubic hair and sexuality: a review. J Sex Med 2009;6:2102-10. 10.1111/j.1743-6109.2009.01307.x

20. Trager JD. Pubic hair removal – pearls and pitfalls. J Pediatr Adolesc Gynecol 2006;19:117-23. 10.1016/j.jpag.2006.01.05

21. Bercaw-Pratt JL, Santos XM, Sanchez J, et al. The incidence, attitudes and practices of the removal of pubic hair as a body modification. J Pediatr Adolesc Gynecol 2012;25:12-14. 10.1016/j.jpag.2011.06.015

22. Butler SM, Smith NK, Collazo E, et al. Pubic hair preferences, reasons for removal, and associated genital symptoms: comparisons between men and women. J Sex Med 2015;12:48-58. 10.1111/jsm.12763

23. DeMaria AL, Flores M, Hirth JM, et al. Complications related to pubic hair removal. Am J Obstet Gynecol 2014;210:528.e1-5. 10.1016/j.ajog.2014.01.036

24. Hali F, Khadir K, Benchikhi H. [Kerion of the pubis in an adolescent]. Presse Med 2013;42:1149-50. 10.1016/j.lpm.2012.09.013

25. Joseph S, Nagmabadi A. Encyclopedia of Women & Islamic Cultures: family, body, sexuality and health. Brill 2003:564.

26. Bakardzhiev I, Chokoeva A, Tchernev G, et al. Tinea profunda of the genital area. Successful treatment of a rare skin disease. Dermatol Ther 2016;29:181-3. 10.1111/dth.12311

27. Margolis DJ, Weinberg JM, Tangoren IA, et al. Trichophytic granuloma of the vulva. Dermatology 1998;197:69-70. 10.1159/000017961

28. Annabel M, Hubert L, Jacques C, et al. [Treatment of 2 cases of kerions with griseofulvin and oral steroids]. Arch Pediatr 2009;16:1464–6. 10.1016/j.arcped.2009.07.023

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Д.А. Ашурова, Д.И. Мирзаабдуллаева, З.А. Староверова

Городской родильный комплекс №6. Ташкент, Узбекистан

Цель исследования – оценить перинатальные аспекты у беременных женщин, перенесших COVID-19. Нами обследовано течение беременности и исходы родов у 104 рожениц, перенесших COVID-19. Контрольную группу составило 33 здоровых женщин. Всем обследованным женщинам проведены классические лабораторные исследования – общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, а также коагулограмма. Инструментальные данные включали – пульсоксиметрия, УЗИ, а также допплерометрия. После родов последы были отправлены на гистоанализ. Исход беременности у женщин, перенесших коронавирусную инфекцию, зависит от срока гестации. У женщин, перенесших COVID 19 в I триместре, чаще всего отмечалось неразвивающаяся беременность. Новорожденные от матери перенесших коронавирусную инфекцию 40,3% родились с внутриутробным инфицированием. Морфология плацентарной ткани тоже показывала выраженных воспалительных изменений.

Ключевые слова: COVID-19, беременные, новорожденный.

COVID-19 koronavirus infeksiyasining perinatal jihatlari

D.A. Ashurova, D.I. Mirzaabdullayeva, Z.A. Staroverova

Tadqiqotning maqsadi – COVID-19 bilan kasallangan homilador ayollarda perinatal jihatlarni baholash edi. Biz COVID-19 bilan kasallangan 104 nafar ayolda homiladorlik jarayoni va tug‘ilish natijalarini ko‘rib chiqdik. Nazorat guruhi 33 yeafar sog‘lom ayoldan iborat bo‘ldi. Barcha ayollar klassik laboratoriya tekshiruvlari (umumiy qon tahlili, siydik, qonning biokimyoviy tahlili, shuningdek koagulogramma) dan o‘tdilar. Instrumental ma’lumotlar o‘z ichiga pulsoksimetriya, ultratovush va dopplerometriyani olgan. Tug‘ruqdan keyin koronavirus bilan kasallangan ayollardan olingan yo‘ldosh morfologik tekshiruvlarga olindi. Koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan ayollarda homiladorlikning natijasi homiladorlik muddatiga bog‘liq. Homiladorlikning birinchi uch oyligida COVID-19 bilan kasallangan ayollarda ko‘pincha homila rivojlanishdan to‘xtab qolish holatlari qayd etilgan. Homiladorlik davrida koronavirus kasalligini o‘tkazgan ayollardan tug‘ilgan chaqaloqlarning 40,3 foizida homila ichi infeksiyasi kuzatildi.

Tayanch so‘zlar: COVID-19, homiladorlik, yangi tug‘ilgan chaqaloq.

Perinatal aspects in COVID-19

D.A. Ashurova, D.I. Mirzaabdullaeva, Z.A. Staroverova

The purpose of the study: to evaluate perinatal aspects in pregnant women who have had COVID-19. We examined the course of pregnancy and the outcomes of childbirth in 104 women in labor who underwent COVID-19. The control group consisted of 33 apparently healthy women. All examined women underwent classic laboratory tests - complete blood count, urine, Nechiporenko urine, biochemical blood test, and coagulogram. Instrumental data included pulse oximetry, ultrasound, and dopplerometry. The outcome of pregnancy in women who have had a coronavirus infection depends on the gestational age. In women who underwent COVID 19 in the first trimester, non-developing pregnancy was most often noted.

Key words: COVID-19, pregnant women, newborn.

Актуальность. В настоящее время актуальной проблемой новой коронавирусной инфекции – COVID-19 остаются эпидемиология, течение заболевания и осложнения у беременных женщин [1]. Серьезной проблемой стали последствия заражения беременных женщин COVID-19 и потенциальные риски вертикальной передачи инфекции, а также появления перинатальных осложнений [2], хотя до сих пор нет однозначных доказательств в поддержку инфицирования плода путем внутриутробной вертикальной передачи SARS-CoV-2, все больше и больше научных публикаций стали сообщать о материнской и перинатальной смертности вследствие COVID-19 [4,5].

Беременные женщины особенно уязвимы для респираторных патогенов и тяжелой пневмонии из-за физиологических и иммунологических изменений [7]. Кроме того, у беременных женщин с коронавирусной пневмонией значительно выше риск рождения новорожденных с критической массой тела, а также недоношенных с низкой оценкой по шкале Апгар.

Однако по-прежнему недостаточно данных для оценки воздействия COVID-19 на течение беременности. Поэтому данное исследование является актуальным, дискуссионным

и требует широкого изучения [7,8].

Цель исследования: оценить перинатальные аспекты у беременных женщин, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19.

Материалы и методы исследования: Мы изучили течение беременности и исходы родов у 104 рожениц, перенесших COVID-19, что составили основную группу. Контрольную группу составили 33 здоровых беременных женщин, которые не болели COVID-19 с физиологическим течением гестационного периода. Средний возраст обследованных в основной группе составил – 24,8±3,0 лет, в контрольной группе 25,7±2,0 лет.

Исследования проведено на базе Ташкентского городского родильного комплекса №6. Всем обследованным женщинам проведены общеклинические лабораторные исследования, инструментальные: пульсоксиметрия, УЗИ, а также допплерометрия маточно-плацентарно-плодового кровотока.

Критерии включения в исследование: беременные без тяжелой соматической патологии, срок беременности 37-41 недели, наличие документально подтвержденного заболевания COVID-19. Выявление РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазке из носоглотки, либо наличие антител (M и G) к вирусу в анализе крови во время беременности, проведенные методом иммунохемилюминесцентный анализ на аппарате MAGLUMI -800 (Германия).

Также нами были обследованы новорожденные дети от рожениц, перенесших COVID-19. Лабораторной диагностикой служили: выявление РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (полимеразная цепная реакция – ПЦР), выявление иммуноглобулинов класса М и класса G к SARS-CoV-2, определение уровня D-димера, прокальцитонина и С-реактивного белка. Также, проведено гистологическое исследование последа.

Критерии исключения – срок беременности ниже 37 недель, а также наличие у беременной хронического заболевания бронхолегочной системы.

Результаты и их обсуждение. Диагноз COVID-19 был выявлен в анамнезе у всех рожениц основной группы. Все женщины были сопоставимы по возрасту, наличию или отсутствию соматической патологии, на фоне которой развивалась беременность.

Среди всех обследованных стационарное лечение получили 45,5% женщин, а 54,5% – амбулаторно. Переболели в I триместре – 45 (43,2%), 47 (45,2%) – во II триместре, 12 (11,6%) – в III триместре.

Лечение проводилось по стандарту ВЕРСИЯ 8 (Временные методические рекомендации по ведению пациентов, инфицированных коронавирусной инфекцией (COVID-19) [2]. Москва 07.2020 г. и по Клиническому протоколу лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. МЗ РУз 2022 г. (версия-9) [3].

Первородящие и первобеременные женщины превалировали у женщин основной группы и составил 42 (40,4%), в отличие от контрольной 10 (30,3%). У женщин в контрольной группе в 13 (39,4%) случаев отмечались вторые роды, когда как в основной группе эта цифра составила 27,8%. В 19,3% у женщин в основной группе отмечался самопроизвольный выкидыш, Неразвивающаяся беременность встречалась 14,4%, медикаментозный аборт в 13,4% соответственно (таблица 1).

68 обследованных женщин, перенесли в легкой форме COVID-19, а в 36 в средне-тяжелой форме. 74 беременные в основной группе получали антибактериальную терапию, 20 беременных – антибактериальную и противовирусную терапию. Женщины, получавшие стационарное лечение дополнительно получали инфузионную, антиакоагулянтную терапию.

При сборе анамнеза обращало на себя внимание, что в большинстве случаев беременные женщины в качестве источника инфекции считали супруга и в меньшем проценте родственников (88,2% и 11,7% соответственно).

Наиболее часто встречающаяся соматическая патология в основной группе составила анемия, различной степени выраженности от легкой до тяжелой (41,17%), хронический тонзиллит (11,7%), ожирение (10,2%), ИМТ (25,1%).

По течению беременности хроническая артериальная гипертензия отмечалась у 5,7% беременных, а легкая гипертензия – у 7,6% в сроке после 20 недель. Преэклампсия, как осложнение гестации сопровождалась у 12,5% беременных

Таблица 1

Течение беременности и родов

Осложнения	Основная группа, n=104		Контрольная группа, n=33	
	абс.	%	абс.	%
Самопроизвольный выкидыш	12	19,3	8	24,2
Неразвывающаяся беременность	15	14,4	9	27,2
Рвота беременных	14	13,4	4	12,1
Угроза прерывания I половина беременности	21	20,1	6	18,1
Угроза прерывание II пол беременности	18	17,3	2	6,0
Преждевременные роды	4	3,8	-	-
Артериальная гипертензия беременных	8	7,6	2	6,0
Хроническая артериальная гипертензия	6	5,7	-	-
Преэклампсия	13	12,5	1	-
ФПН	18	17,3	1	3,0
Дородовое излитие о/п вод	26	25	3	9,0
Кровотечение во время беременности	1	0,9	-	-
Кровотечение во время и после родов	2	1,9	-	-

Таблица 2

Оценка новорожденных от матерей, перенесших COVID 19

Осложнения	абс, n=104	%
ВУИ (зеленые о/п воды)	28	26,9
Внутриутробная пневмония	14	13,4
Асфиксия в родах	11	11,4
Дети рожденные с СОРП	7	6,7
Оценка по Апгар: 6-7 баллов	28	26,9
7/8 баллов и выше	65	62,5

и ни в одном случае не стала причиной утяжеления состояния пациентки и поводом к оперативному родоразрешению. Угроза преждевременных родов отмечалось у 20% женщин основной группы, рвота беременных у 13,4% беременных, преждевременные роды у 3,8% пациентов перенесших коронавирусную инфекцию.

В основной группе – у 61 (58,6%) женщин роды протекали через естественные родовые пути, у 43 родовая деятельность развивалась спонтанно, чаще роды начинались с излития околоплодных вод 25%. А в 10 случаях проведена индукция родов по поводу перехаживания. У 43 (41,4%) беременных роды завершились путем операции кесарево сечения, в 18 случаях поводом к операции стали ФПН, НМПК Iб-II степени. В 5 случаях кесарево сечение – по поводу тазо-головной диспропорции, в 12 случаях отмечался затянувшийся первый период родов. Операция протекала без технических сложностей. Средняя кровопотеря составила ±545,0 мл.

Как отмечено в таблице 2, в 26,9% случаях у женщин в родах отмечалось зеленые околоплодные воды, в 11,4% случаях осложнилось асфиксией новорожденных. В 14 (13.4%) случаях диагностирована внутриутробная пневмония, этим новорожденным была проведена кислородная поддержка. В 11 случаев была применена респираторная поддержка через CPAP, в одном случае ребенок подключен к ИВЛ. Только 5 новорожденных переведены на II этап лечение в специализированное учреждение. У большинства рожениц (62,5%), которые переболели коронавирусной инфекцией в I и во II триместрах, дети родились на 7/8 баллов и выше по шкале Апгар.

Гистологический анализ последов у женщин, перенесших коронавирусную инфекцию, 98% показывает выраженные воспалительные изменения в плацентарной ткани.

Выводы:

- Исход беременности после COVID -19 зависит от срока гестации. Основная проблема гестации это – не вынашивание беременности 19,3%. При перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 в I триместре частота неразвивающейся беременности составляет 14,4%.

- У новорожденных от матерей с коронавирусной инфекцией COVID-19 частота внутриутробного инфицирование составляет 26,9%, внутриутробная пневмония 13.4%.

- Морфологические изменения последа свидетельствует о выраженных воспалительных изменения в плацентарном комплексе, что свидетельствует о поражении фетоплацентарного комплекса при коронавирусной инфекции COVID-19.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Беженарь В.Ф., Зазерская И.Е. Внебольничные пневмонии у беременных: дифференциальная диагностика, особенности лечения, акушерская тактика в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Учебное пособие под ред. В.Ф. Беженаря, И.Е. Зазерской. Санкт-Петербург: Изд-во ЭкоВектор, 2020. 95 с. DOI: 10.17816/JOWDS20202.

2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия-8 Москва 2020 г.

3. Клинический протокол лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. МЗ РУз 2022.

4. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Москва, 2020.

5. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records // Lancet. Open. 2020. Vol. 395, №10226. P. 809-815. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.

6. Farida E., Rana M., Nader H., Mohamed E., Nourhan F., Shahd M., Mohamed S., Sara G., Mohamed N., Menna K., Abdelrahman A., Moataz M. E.,Ashraf N. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and Childbirth // J. Gynaecol. Obstet. Open. 2020. №24. P. 47-52. DOI: 10.1002/ijgo.13182.

7. Karimi-Zarchi M., Neamatzadeh H., Dastgheib S.A., Abbasi H., Mirjalili S.R., Behforouz A., Fedosin F., Bahrami R. Vertical transmission of coronavirus disease 19 (COVID-19) from infected pregnant mothers to neonates: a review // Fetal Pediatr. Pathol. Open.2020. №2. P.1-5. DOI:10.1080/ 15513815.2020.1747120.

8. Lee D.H., Lee J., Kim E., Woo K., Park H.Y., An J. Emergency cesarean section on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS- CoV-2) confirmed patient // Korean J. Anesthesiol. Open. 2020. Vol.73, №4. P. 347-351. DOI: 10.4097/kja.20116.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ С ПОМОЩЬЮ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Ф.В. Азимова, К.Ш. Курбанова

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

Андрогенная алопеция является чрезвычайно распространенной проблемой, затрагивающей мужчин и женщин всех возрастов. Стандарт лечения андрогенной алопеции включает либо трансплантацию волос, либо попытку стимулировать существующие фолликулы местными пероральными препаратами. Тем не менее, существующие варианты лечения не вполне удовлетворяют как пациентов, так и врачей, вследствие недостаточной эффективности и частым рецидивированием патологического процесса. Использование клеток линии адипоцитов, в том числе стволовых клеток жировой ткани, показал себя многообещающим в качестве клеточной терапии для решения регуляции регенерации волос и тем самым позволяет увеличить пролиферацию клеток волосяного фолликула, и тем самым, увеличить продолжительность фазы анагена. В данном обзоре мы освещаем последние достижения применения клеточной терапии с помощью стволовых клеток жировой ткани в лечении андрогенной алопеции.

Androgen soch to‘ilishini hujayraviy davolashning yangi imkoniyatlari

F.V. Azimova, K.Sh. Qurbonova

Androgenetik soch to‘kilishi juda keng tarqalgan muammolardan biri bo‘lib, har qanday yoshdagi erkaklar va ayollarda uchrashi mumkin. Androgenetik soch to‘kilishining davolash standarti mavjud soch follikulalarini sochsiz hududga ko‘chirib o‘tkazish yoki mavjud soch follikulalarni mahalliy peroral vositalar yordamida davolashni o‘z ichiga oladi. Biroq, ushbu davolash usullari davolashning kam natijaviyligi va kasallikning ko‘p qaytalanishi bilan bemorlar va shifokorlarni qoniqtirmaydi. Yog‘ to‘qimasining o‘zak hujayralari soch qayta tiklanish xususiyatiga va soch follikularining anagen fazadagi hujayralari sonining ortishiga sabab bo‘ladi. Ushbu sharhda biz o‘zak hujayralar yordamida davolashning, ya’ni yog‘ to‘qimasining o‘zak hujayralari yordamida androgenetik soch to‘kilishini davolashda so‘nggi yutuqlar bilan bo‘lishamiz.

New possibilities of treatment androgenic alopecia with using cell therapy

F.V. Azimova, K.Sh. Kurbonova

Androgenetic alopecia is an extremely common problem affecting men and women of all ages. The standard of care for androgenetic alopecia involves either hair transplantation or an attempt to stimulate existing follicles with topical oral medications. However, the existing treatment options do not fully satisfy both patients and doctors due to lack of effectiveness and frequent recurrence of the pathological process. The use of adipocyte cells, including adipose tissue stem cells, has shown promise as a cell therapy to address the regulation of hair regeneration and thereby increase hair follicle cell proliferation, and thereby increase the duration of the anagen phase. In this review, we highlight the latest advances in the use of cellular therapy using adipose tissue stem cells in the treatment of androgenetic alopecia.

Андрогенная алопеция, независимо от этиологии, может привести к разрушительным физическим и психологическим последствиям. Эти часто возникающие состояния могут быть прогрессирующими и необратимыми, при отсутствии лечения, способного обратить вспять выпадение волос. Два наиболее часто используемых метода лечения включают медикаментозную терапию (миноксидил и финастерид) и трансплантацию человеческих волос. Также применяют терапию лазерными технологиями: низкоинтенсивный лазер (НИЛИ) и Эрбиевый лазер [1]. Медикаментозная терапия усиливает рост волос и сводит к минимуму их выпадение в будущем. Миноксидил для местного применения связан с такими возникающими в ходе терапии проблемами, как раздражение кожи, а также с нежелательным ростом волос на других участках тела, а пероральный препарат финастерид связан с сексуальными побочными эффектами, включая проблемы с фертильностью [2]. Оба лекарства связаны с ускоренной потерей волос, когда лекарства прекращаются после длительного использования [3]. При пересадке волос волосяные фолликулы, отобранные из затылочной области волосистой части головы, пересаживаются в область облысения в лобно-теменную область. Количество фолликулов, которые возможно отобрать и реимплантировать в область облысения, ограничивает операцию по пересадке волос. Кроме того, эта терапия требует дорогостоящей и трудоемкой процедуры, которая часто носит временный характер из-за прогрессирующего характера выпадения волос. Трансплантация искусственных волос оказалась неэффективной, связанной с рецидивирующими инфекциями, отторжением и периодической потерей волокон, требующих частой замены. В то время как многие пациенты получают пользу от существующих вариантов лечения алопеции, все же имеется значительная часть пациентов, которые неудовлетворены терапией, что и наталкивает ученых искать новые, более эффективные методы терапии.

В качестве возможной альтернативы исследовалась регенерация волос на основе клеток. Было отмечено, что клетки дермального сосочка (DPC) являются ключевым элементом-клеткой для регенерации роста волос на ранее облысевшей коже [5]. Дермальные сосочки (ДС) расположены в основании волосяного фолликула, представляющего собой уникальную ткань, окруженную клетками эпителиального матрикса. Считается, что клетки дермального сосочка (DPC) обеспечивают регулирующие факторы и питательные вещества для поддержки пролиферации и дифференцировки клеток эпителиального матрикса в развитии цикла роста волос, а также при формировании фолликулов в коже эмбриона. В отличие от клеток дермального сосочка (DPC) волосяных фолликулов грызунов, клетки дермального сосочка человека (hDPC) демонстрируют более низкую способность индуцировать рост волос после нескольких пассажей культуры. В настоящее время исследователи предпринимают усилия,

чтобы попытаться преодолеть этот недостаток клеток дермального сосочка человека (hDPC) и адаптировать методы восстановления волос на основе клеток к клиническим условиям.

В данном обзоре мы освещаем последние достижения в понимании клеточного вклада и регуляции клеток дермального сосочка (DPC) и суммируем роль клеток линии адипоцитов, включая стволовые клетки жировой ткани (ADSC) в регенерации волос.

Дермальный сосочек является основным кожным элементом, который играет роль в формировании волос во время эмбрионального морфогенеза и циклах роста волос после рождения [6]. Эпителиальная часть волосяного фолликула зависит от клеток дермального сосочка для поддержания своего роста, а диссоциированные эпидермальные клетки требует в руководстве организации дермальными клетками сложных структур волос [7]. Цикл роста волос состоит из фаз роста (анаген), дегенерации (катаген) и покоя (телоген). Во время перехода от позднего телогена к раннему анагену сигналы от дермального сосочка стимулируют активацию зачатков волос и покоящихся стволовых клеткок [8]. Во время анагена клетки в основании фолликула начинают пролиферировать, что приводит к образованию нового волосяного стержня, а стволовые клетки в зоне «Бульже» дают начало новым волосяным зачаткам. В катагене фолликулы подвергаются апоптозу, но дермальный сосочек остается интактным и мигрирует вверх, пока не остановится рядом со стволовыми клетками зоны «Бульже» волосяного фолликула. Эта ситуация сохраняется во время телогена [9].

Yamao M. и др. трансплантировали клетки дермального сосочка с большим числом пассажей с культивируемыми клетками дермальной оболочки трансплантата на спину голых мышей. Результаты показали, что клетки дермальной оболочки участвуют в процессе индуцирование клеток дермального сосочка в образовании волос, а образование дермальной оболочки имеет решающее значение для нормального развития волос с волосяным стержнем [10].

Цикл волосяного фолликула уникален и осуществляется при помощи ряда сигнальных путей, участвующих в поддержании индуктивности и регенерации волос. Наиболее важный путь Wnt, который способствует инициации фолликулогенеза воздействием на стволовые клетки зоны Бульже. Активация пути Wnt считается первым мезенхимальным сигналом, участвующим в эпителиально-мезенхимальном взаимодействии фолликулогенеза [11]. Костный морфогенетический белок-2 (BMP2) является многофункциональным фактором роста и первоначально был определен по его способности индуцировать эктопическое образование костей и хрящей in vivo. В процессе формирования волос он контролирует не только процесс дифференцировки клеток матрикса волоса, но и активность дермальных фибробластов [12].

Трансформирующий фактор роста-β (TGF-β) является хорошо известным индуктором компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген и фибронектин. Он участвует в продвижении плакоды волос, способствует индукции анагена [13], экспрессируется в клетки дермального сосочка и опосредует способность их индуцировать волосы [14]. Он также действует как межклеточный модулятор обмена сигналами фактора роста между эпителием волосяного фолликула и мезенхимой.

Помимо микросреды эпителиально-мезенхимальных взаимодействий внутри волосяного фолликула, макросреда вокруг него также важна для строительства и регенерации волосяного фолликула. Внутрикожная жировая ткань является важной макросредой для волосяных фолликулов. Клетки линии адипоцитов тесно связаны с ростом волос.

За последнее десятилетие стволовые клетки жировой ткани стали одной из наиболее широко изучаемых популяций взрослых стволовых клеток для исследований в области инженерии мягких тканей и регенеративной медицины. Первоначально стволовые клетки жировой ткани были идентифицированы как «преадипоциты». В то время как дальнейшие исследования показали, что эти клетки обладают способностью дифференцироваться в несколько мезенхимальных линий и характеристиками стволовых клеток. Аббревиатура «ADSC» (Adipose Derived Sterm Cells) представляет собой стандартную номенклатуру, предложенную Международной федерацией жировой терапии и науки для описания адгезивной к пластику, пролиферативной, мультипотентной клеточной популяции, выделенной из жировой ткани [15].

Стволовые клетки жировой ткани обладают несколькими важными метаболическими свойствами, которые предполагают их потенциальную положительную роль в регенерации волос. Важнейшей функцией стволовых клеток жировой ткани является продукция и секреция факторов роста, которые активируют соседние клетки. Эти факторы роста включают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), TGF-β, фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), плацентарный фактор роста и фактор роста фибробластов (bFGF). Экспрессия этих мощных факторов роста позволяет стволовым клеткам жировой ткани обладать ангиогенной способностью и способностью индуцировать неоваскуляризацию тканей, что показывает, что стволовые клетки жировой ткани могут вносить вклад в макроокружение с обильным кровоснабжением волосковых клеток для регенерации волосяных фолликулов. Стволовые клетки жировой ткани также обладают иммуномодулирующим и иммунодепрессивным действием благодаря прямому межклеточному взаимодействию или профилю секретируемых цитокинов, таких как простагландин E2 (PGE2) [17], стволовые клетки жировой ткани и их секретомы опосредуют различные регенеративные эффекты кожи, такие как заживление ран, антиоксидантная защита, разглаживание морщин и отбеливание[18].

Чтобы исследовать, способны ли стволовые клетки жировой ткани (ADSC) непосредственно участвовать в морфогенезе волосяных фолликулов, CD34 + стволовые клетки жировой ткани трансплантировали с эпидермальными и дермальными клетками плода мыши в модели голых мышей [16]. Результаты показали, что стволовые клетки жировой ткани участвуют в формировании волосяных фолликулов, кровеносных сосудов и жировой ткани.

В другом исследовании in vivo подкожно вводили кондиционированную среду стволовых клеток жировой ткани (ASC-CM) и наблюдали за потемнением выбритой кожи. Был сделан вывод, что ASC-CM может способствовать росту волос, и этот эффект может усиливаться в условиях гипоксии [19].

Учитывая последние исследовании в области регенерации волос с помощью стволовых клеток жировой ткани открылись новые возможности лечении андрогенной алопеции. В этом статье мы привели несколько таких примеров.

Ученые из Университета Фудань Quyang Yang и др.,

провели интересное исследование о влияния СКЖТ на регенерацию волос, целью которой было определение возможности влияния экзосом жировых стволовых клеток (ADSC-Exos) на регенерацию волос [20].

Стволовые клетки, полученные из жировой ткани (ADSC), были выделены из 6-недельных мышей C57BL/6. Затем из ADSC были выделены ADSC-Exos. Вестерн-блоттинг использовали для обнаружения специфических маркеров экзосом. В общей сложности 12 голых мышей были случайным образом разделены на две группы (n=6 в каждой): группу ADSC-Exos и контрольную группу. Для контрольной группы была пересажена смесь свежевыделенных клеток дермы (DC) и клеток эпидермиса (EC). Для группы ADSC-Exos была привита смесь DC, EC и 50 мкг/мл ADSC-Exos. Общая оценка регенерации волос проводилась через 2-3 недели после трансплантации, а участок трансплантата был взят для гистологии на третьей неделе.

Результаты данного исследования: Через две-три недели после пересадки количество регенерированных волос в группе ADSC-Exos было выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$). Гистологически терминальные волосы были больше в группе ADSC-Exos, тогда как волосяные фолликулы, наблюдаемые в контрольной группе, были сравнительно меньше. В группе ADSC-Exos было больше регенерированных фолликулов, чем в контрольной группе ($p<0,001$). Кроме того, они обнаружили, что ткани кожи в группе ADSC-Exos имели более высокую экспрессию фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора роста эндотелия сосудов (EVGF) и более низкие уровни трансформирующего фактора роста бета 1 (TGFβ1), чем в контрольной группе.

По результатам данного исследование можно сказать что ADSC-Exos может способствовать регенерации волосяных фолликулов in vivo.

Yanqiao Li и др, из Университета Тунцзи (Китай, Шанхай) провели очень интересное исследования направленое на изучение влияния ADSC-Exos на рост волос in vitro и in vivo для потенциального лечения алопеции и дальнейшего изучения основного патогенеза заболевания [21].

В этом исследовании они стремились всесторонне изучить влияние ADSC-Exos на стимулирование роста волос и лежащий в его основе механизм in vitro и in vivo для предполагаемого лечения алопеции. Ученные впервые обнаружили, что ADSC-Exos могут способствовать пролиферации, миграции и ингибированию апоптоза клеткок дермального сосочка (DPC) in vitro. В частности, разработали модель мыши C57BL/6 с депилированными волосами, в которой мышам подкожно вводили ADSC-Exos с комбинацией местного миноксидила или без нее. С помощью анализа RNA-seq идентифицировали сигнальный путь miR-22 (miR-22 представляет собой высококонсервативную микроРНК, является критическим посттранскрипционным регулятором цикла волос, который способствует переходу из анагена в катаген, что приводит к регрессии волосяного фолликула), недавно обнаруженный ключевой посттранскрипционный регулятор цикла волос. Так же они обнаружили, что катениновый путь играет большую роль в ADSC-Exos-индуцированной регенерации волос. Это исследование открывает потенциал для разработки ADSC-Exos в качестве бесклеточной терапевтической стратегии для лечения выпадения волос в будущем.

В настоящем исследовании доказано, что ADSC-Exos способствуют пролиферации, миграции и ремиссии апоптоза в клетках дермального сосочка (DPC). Эксперименты на мышах in vivo также подтвердили наблюдение, что ADSC-Exos играет решающую роль в возобновлении роста волос, что согласуется с результатами in vitro. Эффекты ADSC-Exos на биологическую функцию клеткок дермального сосочка (DPC) и на рост волос у мышей C57BL/6 были впервые отмечены в этом исследовании. Лежащий в основе этого механизм может включать снижение экспрессии miR-22 в посттранскрипционной регуляции, активацию сигнальной пути Wnt/β-катеин и потенциально противовоспалительный эффект. Проведенное исследование – потенциал для разработки ADSC-Exos в качестве бесклеточной стратегии лечения выпадения волос в будущем.

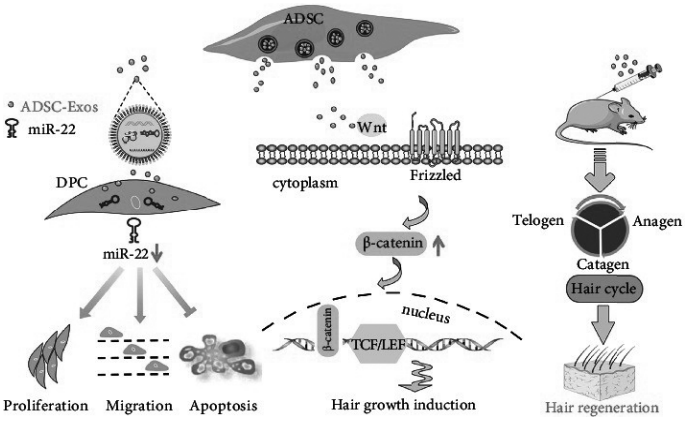


Рис. 1. Схематическое изображение функции ADSC-Exos in vitro и in vivo. ADSC-Exos способствует пролиферации, миграции и ингибированию апоптоза клеток дермального сосочка (DPC) и подавляет экспрессию сигнальный путь miR22 in vitro. In vivo индукция роста волос инициировалась ускорением прогрессирования цикла роста волос от телогена до анагена за счет активации сигнального пути Wnt/β-catenin.

В 2020 г. в Журнале Sterm cells Translational medicine были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого клинического исследования регенерации волос с использованием экстракта стволовых клеток, полученных из жировой ткани, при андрогенетической алопеции. В исследовании был использован экстракт стволовых клеток, полученных из жировой ткани (ADSC-CE), который способствует восстановлению роста волос у пациентов с андрогенетической алопецией (АГА).

В этом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании приняли участье 38 пациентов (29 мужчин) с андрогенной алопецией. Изменения количества и толщины волос через 16 недель по сравнению с исходным уровнем оценивали с помощью фототрихограммы. ADSC-CE в течение 16 недель значительно увеличивала как количество, так и толщину волос, и эффект применения был заметен в течение 8 недель после начала терапии. В целом исследование завершили 34 (89%) пациента (средний возраст 45,3 года). Фототрихограмма на 8-й неделе показала большее увеличение количества волос в группе пациентов которые нанесли раствор ADSC-CE, чем в контрольной группе. И межгрупповые различия в изменении количества волос оставались значительными до 16-й недели с общими изменениями 28,1% против 7,1% соответственно. Результаты данного исследование показывают, что применение раствора для местного применения ADSC-CE

имеет огромный потенциал в качестве альтернативной терапевтической стратегии для возобновления роста волос у пациентов с АГА за счет увеличения плотности и толщины волос при сохранении безопасности лечения.

Нанесение раствора ADSC-CE непосредственно на кожу головы может функционировать как потенциальное и дополнительное средство при лечении АГА, а также может использоваться в качестве дополнительной терапии к финастериду или миноксидилу, сохраняя при этом безопасность лечения. Тем не менее, необходимы аналогичные исследования с большими и разнообразными популяциями, чтобы подтвердить благотворное влияние ADSC-CE на рост волос и выяснить механизмы, ответственные за действие ADSC-CE у людей.

Shin и др. [23] использовали стволовые клетки жировой ткани (ADSC) и кондиционированные среды стволовых клеткок жировой ткани (ADSC-CM) в ретроспективном обсервационном исследовании у 27 женщин с андрогенной алопецией. Применение ADSC-CM показало эффективность в лечении АГА через 12 недель терапии с увеличением плотности и толщины волос без побочных реакций [23].

Von и др. [24] также показали, что применение кондиционированных сред стволовых клеткок жировой ткани ADSC-CM увеличивает пролиферацию культивируемых клеток дермального сосочка человека (DPC) на 130% [24].

Ученные из Кореи разработали терапию регенерации волос, которая включает местное введение усовершенствованного белкового экстракта стволовых клеток полученных из жировой ткани (ADSC-CM). AAPE® представляет собой препарат, который содержит лиофилизированные формы белков, секретируемых из культивируемых стволовых клеток жировой ткани (ADSC), собранных и выделенных у здоровых взрослых женщин [25]. Продукт содержит многочисленные цитокины, в том числе фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста кератиноцитов (KGF) и фактор роста тромбоцитов (PDGF) [26]. Когда эти цитокины находятся в порошкообразной форме, их активность не уменьшается, и, следовательно, они могут храниться в течение длительного времени. Цитокины растворяют в 4 мл физиологического раствора на флакон непосредственно перед использованием.

Результаты данного исследования: После первых 2-3 процедур (через 2-3 месяца после первой процедуры) на волосистой части головы с помощью трихограммы наблюдают новый рост тонких волос. С увеличением количества процедур увеличивается рост новых волос и количество волос в фазе анагена становятся заметными для пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Draelos ZD. Camouflage technique for alopecia areata: what is a patient to do? \\ Dermatol Ther 2011; 24: 305-310.

2. Irwig MS. Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. \\ J Clin Psychiatry 2012; 73: 1220-1223.

3. Rossi A, Cantisani C, Melis L, et al. Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. Recent Pat Inflamm Allergy Drug \\ Discov 2012; 6: 130-136.

4. Mysore V. Synthetic hairs: should they be used? \\ Indian J Dermatol Venereol Leprol 2006; 72: 5-7.

5. Yoon SY, Yoon JS, Jo SJ, et al. A role of placental growth factor in hair growth. \\J Dermatol Sci 2014; 74: 125-134.

6. Rendl M, Lewis L, Fuchs E. Molecular dissection of mesenchymal-epithelial interactions in the hair follicle. \\ PLoS Biol 2005; 3: e331.

7. Matsuzaki T, Yoshizato K. Role of hair papilla cells on induction and regeneration processes of hair follicles. \\ Wound Repair Regen 1998; 6: 524-530.

8. Greco V, Chen T, Rendl M, et al. A two-step mechanism for stem cell activation during hair regeneration. \\ Cell Stem Cell 2009; 4: 155-169.

9. Hsu YC, Pasolli HA, Fuchs E. Dynamics between stem cells, niche, and progeny in the hair follicle. \\ Cell 2011; 144: 92-105.

10. Yamao M, Inamatsu M, Ogawa Y, et al. Contact between dermal papilla cells and dermal sheath cells enhances the ability of DPCs to induce hair growth.\\ J Invest Dermatol 2010; 130: 2707-2718.

11. Rabbani P, Takeo M, Chou W, et al. Coordinated activation of Wnt in epithelial and melanocyte stem cells initiates pigmented hair regeneration. \\ Cell 2011; 145: 941-955.

12. Millar SE. Molecular mechanisms regulating hair follicle development.\\ J Invest Dermatol 2002; 118: 216-225.

13. Oshimori N, Fuchs E. Paracrine TGF-β signaling counterbalances BMP-mediated repression in hair follicle stem cell activation.\\ Cell Stem Cell 2012; 10: 63-75.

14. Inoue K, Aoi N, Yamauchi Y, et al. TGF-beta is specifically expressed in human dermal papilla cells and modulates hair folliculogenesis. \\ J Cell Mol Med 2009; 13: 4643-4656.

15. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. Circ Res 2007; 100: 1249-1260.

16. He J, Duan H, Xiong Y, et al. Participation of CD34-enriched mouse adipose cells in hair morphogenesis. \\ Mol Med Rep 2013; 7: 1111-1116.

17. Cawthorn WP, Scheller EL, MacDougald OA. Adipose tissue stem cells: the great WAT hope. \\ Trends Endocrinol Metab 2012; 23: 270-277.

18. Kim WS, Park BS, Kim HK, et al. Evidence supporting antioxidant action of adipose-derived stem cells: protection of human dermal fibroblasts from oxidative stress. \\ J Dermatol Sci 2008; 49: 133-142.

19. Park BS, Kim WS, Choi JS, et al. Hair growth stimulated by conditioned medium of adipose-derived stem cells is enhanced by hypoxia: evidence of increased growth factor secretion. \\ Biomed Res 2010; 31: 27-34.

20. Jinyan Wu, Quyang Yang, Sainan Wu, Ruoyue Yuan, Xiansheng Zhao, Yue Li, Wenyu Wu, и Ningwen Zhu. Therapeutic applications of adipose cell-free derivatives: a review. \\ Stem Cell Research Therapy. 2020 Jul 22.

21. Yanqiao Li, Guangxing Wang, Qian Wang, Yun Zhang, Lei Cui, and Xin Huang. Exosomes Secreted from Adipose-Derived Stem Cells Are a Potential Treatment Agent for Immune-Mediated Alopecia\\ Journal Immunol Res. 2022 Feb 3.

22. Hirotaro Fukuoka, Keigo Narita, and Hirotaka Suga. Hair Regeneration Therapy: Application of Adipose-Derived Stem Cells \\ Curr Stem Cell Research Therapy.

23. Shin H., Won C. H., Chung W.K., Park B.S. Up-to-date clinical trials of hair regeneration using conditioned media of adipose-derived stem cells in male and female pattern hair loss. \\ Current Stem Cell Research & Therapy. 2017;12(7)

24. Won C.H., Yoo H.G., Kwon O.S., et al. Hair growth promoting effects of adipose tissue-derived stem cells. \\ Journal of Dermatological Science. 2010;57(2):134-137.

25. Kim W.S., Park B.S., Sung J.H., et al. Wound healing effect of adipose-derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts.\\ J. Dermatol. Sci. 2007 15-24.

26. Park B.S., Jang K.A., Sung J.H., et al. Adipose-derived stem cells and their secretory factors as a promising therapy for skin aging. \\ Dermatol. Surg. 2008; 34: