

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҶАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ИБРАГИМОВА НАРГИЗА САЙФУТДИНОВНА

**КОМОРБИД ПАТОЛОГИЯ ШАРОИТИДА ТЕРИ ҚИЧИШИНинг
КЕЧИШИ, ДАВОЛАШ ВА УНИ ОЛДИНИ ОЛИШНИНГ КЛИНИК-
ПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление авторефераата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ибрагимова Наргиза Сайфутдиновна

Коморбид патология шароитида тери қичишининг кечиши, даволаш ва уни олдини олишнинг клиник-патогенетик хусусиятлари	3
---	---

Ибрагимова Наргиза Сайфутдиновна

Клинико-патогенетические особенности течения, лечения и профилактики кожного зуда в условиях наличия коморбидных патоло- гий	21
--	----

Ibragimova Nargiza Sayfutdinovna

Clinical pathogenetic peculiarities of course, treatment and prevention of skin itching in the condition of the presence of comorbid pathologies	37
---	----

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ List of published works	41
--	----

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҶАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ИБРАГИМОВА НАРГИЗА САЙФУТДИНОВНА

**КОМОРБИД ПАТОЛОГИЯ ШАРОИТИДА ТЕРИ ҚИЧИШИНинг
КЕЧИШИ, ДАВОЛАШ ВА УНИ ОЛДИНИ ОЛИШНИНГ КЛИНИК-
ПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.PhD/Tib167 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-сахифасида (www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Садиков Абдушукур Абдужамилевич
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Хайтов Каҳрамон Нажмитдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хаджиметов Абдуғафур Аҳатович
биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Россия ҳалқлар дўстлиги университети

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти хузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «_____» соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: +99871-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№_____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: +99871 - 262-33-14).

Диссертация автореферати 2018 йил «_____» куни тарқатилди.
(2018 йил «_____» даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А. В. Алимов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Э. А. Шамансурова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.И. Ахмедова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги
илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарбилиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, кекса ёшдаги кишилар ўртасида тери қичишишининг тарқалиши қўпайиб у 60 фоизгача етиб, ҳаёт сифатининг пасайишига ва ижтимоий дезадаптацияга олиб келиши аниқланган. Катта ёшдаги беморлар гуруҳида сурункали тери қичишишини даволаш ва олдини олиш усулларини такомиллаштириш тармоқлараро долзарб ва устувор тиббий-ижтимоий муаммо ҳисобланади, бу касаллик этиология ва патогенезининг ноаниқлиги, кенг тарқалганлиги, касалликнинг оғир ҳамда сурункали кечиши, ҳамда даволаш қийинлиги билан боғлиқдир.

Дунё олимларининг текширишлари бўйича тери қичишиши энг тарқалган дерматологик шикоятлар сирасига киради, бунда у нафақат дерматозлар билан оғриган bemорларда, балки умумий характердаги касалликларда ҳам намоён бўлиши мумкин. Хусусан, Европанинг бир қатор етакчи тиббий-илмий марказларида қичишиш этиологиясида дерматологик, тизимли ва неврологик омилларнинг муҳим ўрин тутиши, қичишишни баҳолашда ксероз, дори воситаларига реакция ва нейропатияларини, қаришнинг асосий механизмларига оксидатив стресс, митохондриал дисфункция ва тери хужайралари апоптози кириши, ҳисобга олиш зарурлиги бўйича тадқиқотлар олиб борилган. Мазкур тадқиқотларнинг натижаларига кўра, тери қичиши 60 ёшдан ошган аксарият кекса одамларда учрайди ва у bemорларнинг уйқусизликка, депрессияга олиб келиши, хатто баъзи ҳолларда суицидга сабаб бўлиши кўрсатилган. Коморбид ҳолатларда ва ёшга боғлиқ инволюцион жараёнлар негизида тери қичишиши ривожланишининг ирсий мойиллиги ва патофизиологик жиҳатларини молекуляр-биокимёвий текширувларга асосланган ҳолда клиник кузатувлар ва илмий изланишларни олиб бориш долзарб йўналишларидан бири саналади.

Мамлакатимизда сўнги йилларда олиб борилаётган ислоҳотлар касалликларни самарали даволаш борасида аниқ йўналтирилган кенг кўламли тадбирларни амалга ошириш, касаликларни ўз вақтида аниқлаш ва даволашда ижобий натижаларга эришиш имконини берди. Бунинг натижасида ҳаёт давомийлиги эркакларда 67 ёшдан 73,5 ёшга, аёлларда эса 75,8 ёшга узайди.¹ 2017-2021 йилларга мўлжалланган Ўзбекистон Республикаси ривожланишининг бешта устувор йўналишлари бўйича ҳаракат Стратегиясига биноан, мамлакат аҳолисига тиббий хизмат кўрсатишни янада яхшилаш кўзда тутилган. Тараққиётнинг янги босқичида ўз ечимини кутаётган вазифалар – фуқаролар соғлигини сақлашни янада кучайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни амалга ошириш, bemорлар ҳаёт сифатини яхшилаш, сифатли тиббий хизмат кўрсатиш, эрта ташхис қўйиш усулларини ва профилактика чора-тадбирларини ишлаб чиқишидир.²

¹ Ислом Каримов. Она юртимиз бахту иқболи ва буюк келажаги йўлида хизмат қилиш – энг олий саодатdir. – Т.: «Ўзбекистон», 2015. 10-бет.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг «2017 — 2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Стратегияси тўғрисида» Фармони.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2015 йил 18 февралдаги «Кексаларни эъзозлаш йили Давлат дастури тўғрисида» ги ПҚ-2302 – сонли Қарори, 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли Фармон билан тасдиқланган «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси», 2017 йил 12 июндаги ПҚ-3052 сонли Қарори «Соғлиқни сақлаш органлари фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон Қарори билан тасдиқланган «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2017 йил 31 июлдаги 563-сонли Вазирлар Махкамаси Қарори «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида дерматовенерология хизматини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-хуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қиласи.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V-«Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Турли сабаб ва патологик ҳолатлар туфайли юзага келувчи тери қичишиши соматик касалликларнинг ўз вақтида аниқланишида муҳим аҳамият касб этади ҳамда патоген омилларни бартараф этиш, бузилган висцеродермал боғламларни ва орган патологиясини тиклаш мақсадига йўналтирилган тиббий ёрдам учун йўналиш бўлиб хизмат қиласи. Қатор кўпмарказли рандомлаштирилган изланишларда эндокрин, овқат ҳазм қилиш ва бошқа тизимларнинг ёш билан боғлиқ ҳолда ўзгариши тери ва тўқималар ҳолатига сезиларли даражада таъсир кўрсатиши исботлаб берилган (Peeters R.P., 2008; Hogg J.S. et al., 2001). Ёш ўтиши билан коллаген молекулалари тизими деформацияси билан боғлиқ равишда терида ажинлар, қуришиш ва лентиго пайдо бўлади, тер ва ёғ безлари микдори камаяди (Шабалин В.Н., 2009; Цветкова Г.М. ва ҳаммуаллифлар, 2005). Терининг боғловчи тўқималари асосининг бузилиши ва томирлар шаклининг ўзгариши орқали терида қон айланиши секинлашиб кератиноцитлар метаболизмини пасайтиради. Ёш ўтган сари юзага келувчи коллаген толаларининг деградацияси уларнинг номунгизам жойлашиши, боғламлари қалинлигининг бир хилда эмаслиги, уларда декориннинг камайиши билан намоён бўлади (Мантурова Н.Е., Кононов А.В., Городилов Р.В., 2010). Теридаги ёш билан боғлиқ ўзгаришларга эпидермисдаги атрофик жараёнлар ҳам қўшилади. B. Shyam фикрича, ксероз ва сурункали тери қичиши Хиндистонда кекса ёшли инсонларнинг анча кенг тарқалган муаммоларидан хисобланади. Ксероз ва тери қичиши беморларнинг тахминан 2/3 қисмида аниқланади. Уларнинг максимал даражада тарқалиши кекса ёшдаги одамларга тўғри келади. Полиморбид холат туфайли

кексаларда тери қичишишини махаллий ва тизимли давоси муаммо туғдиради.

Кўпгина тадқиқотларда келтирилган маълумотларга кўра, кекса ёшдагиларда учрайдиган тери қичишиши этиопатогенетик жиҳатдан, бир томондан, организмдаги ёш билан боғлиқ ўзгаришлар, бошқа томондан – биргаликдаги (коморбид) ҳолатда юзага келувчи модда алмашинуви, иммунологик, биокимёвий ҳамда патоморфологик бузилишлар сабаб қилиб кўрсатилган (Адаскевич В.П., 2014; Ständer S., 2007; Berger T.G., 2013).

Ўзбекистандан тери қичишишининг айрим клиник ва патофизиологик жиҳатлари X.Қ.Шодиевнинг (1985) паранеопластик тери қичишишига бағишлиланган тадқиқотларида; Н.Н.Тихонованинг (1991) қичиидиган дерматозлар (экземалар)даги нейрофизиологик жараёнлар ўрганилган тадқиқотларида, Н.Ю. Таланиннинг (1993) қичиидиган дерматозлар (экзема)нинг геронтологик ва иммунологик муаммоларига бағишлиланган ишларида ўз аксини топган.

Мазкур ҳолатлар кексаларда тери қичишишининг клиник-этиологик жиҳатларини комплекс ўрганиш долзарблигини, унинг ривожланишидаги хавф омилларини ўрганиш ва аниқланган метаболик ўзгаришларни ҳисобга олган ҳолда даволашнинг дифференциацияланган ёндошувини ишлаб чиқиш заруриятини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Экологик омилларни ҳисобга олган ҳолда дерматоз ва ЖЙБЮИ патогенези, клиник кечишининг замонавий ўзига хосликлари. Касалликни эрта аниқлашни такомиллаштириш ва замонавий даволаш усусларини ривожлантириш» номли, шунингдек, «Тиббиётдаги янги технологиялар, кассаликларни аниқлаш, олдини олиш, даволаш усусларини яратиш ҳисобига ахолини саломатлигини мухофаза қилиш» номли ИТД-10, «Экзема ва аллергодерматозларни даволаш тактикасига асаб тизими типлари ва асцетилланиш фенотипини ҳисобга олган ҳолда дифференциал ёндошувни ишлаб чиқиш» (2014-2015 йиллар) номли АЁСС-2 амалий гранти асосида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади ёш билан боғлиқ, метаболик ва биргаликда кечувчи касалликларни ҳисобга олган ҳолда кекса ёшдаги беморлардаги тери қичишишини даволаш усусларини ишлаб чиқишидан иборатdir.

Тадқиқотнинг вазифалари:

кекса ёшдаги беморлар гуруҳида тери қичишишининг клиник характеристикасини ва ҳаёт сифати ўзгаришини, терининг pH, себо- ва корнеометрия кўрсаткичлари бўйича функционал ўзгаришини баҳолаш;

тери қичишиши бўлган кекса беморларда нерв системаси ва вегетатив реактивликнинг типик ўзига хослигини аниқлаш ва таҳлил қилиш;

кекса ёшдаги беморларда мелатониннинг суткалик экскрециясининг ўзига хослигини, унинг тери қичишиши ривожланишидаги аҳамиятини баҳолаш;

тери қичишиши бўлган кекса беморларда N-ацетилтрансфераза (NAT2) полиморфизмининг аллель варианatlари ва генотиплари частотасини аниqlаш;

олинган натижалар асосида кекса ёшдаги беморлардаги тери қичишишини индивидуал (дифференцирланган) даволаш усусларини ҳамда касалликнинг олдини олиш тадбирларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида тери қичишиши бўлган ва бўлмаган, ЎзР Соғлиқни сақлаш вазирлиги тиббий санитар бирлашмасининг 2-марказий поликлиникасида кузатувда бўлган 221 нафар кекса ва қари ёшдаги шахслар танланган.

Тадқиқотнинг предмети периферик қон, қон зардоби, кундалик сийдик, терининг ёғ ва тер безлари секрети саналади.

Тадқиқотнинг усуслари. Тадқиқот ўтказишида умумклиник, функционал-инструментал, биокимёвий, иммунофермент, молекуляр-генетик ва статистик усувлар кўлланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

кекса ва қари ёшдаги шахсларда тери қичишишининг ривожланиши симпатик, парасимпатик нерв тизими мувозанатининг бузилиши, вегетатив адаптация ва вегетатив реактивликнинг ўзгариши ҳамда симпатик-адренал фаолликнинг сусайиши билан боғлиқлиги асосланган;

тери қичишиши мавжуд бўлган беморларда ацетилланишнинг тезкор фенотипини белгиловчи NAT2*5, NAT2*12 ва NAT2*13 ацетилланиш генотипларнинг кўпайиши билан бирга NAT2*7 нинг камайиши аниqlangan;

ацетилланишнинг фенотиплари билан нерв системаси типларининг ўзаро боғлиқлигини хисобга олган холда, нерв тизимининг кучли типида тезкор фенотип, нерв тизимининг кучсиз типида ацетилланишнинг секин фенотипи ва оралиқ фенотипда эса нерв тизимининг факат ўрта типи эга бўлган беморларда учраши аниqlangan;

зараrlанган терининг физик-кимёвий хусусиятларини ўзгариши (дегидратация, ксероз, тери ёғи гипосекрецияси ва тери рНи) билан қичишининг кучайиши ва теридағи иккиламчи эффлоресценциялар ўртасида ўзаро боғлиқлик мавжудлиги очиб берилган;

кекса ва қари ёшдаги шахсларда мелатонин экскрециясининг меъёрдан кўп пасайиши ва уни қичишиш пайдо бўлганида кучайиши аниqlangan.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

нерв тизимини, вегетатив реактивликни ва мелатонин суткали экскрециясини ҳисобга олган холда кекса ва қари ёшдаги шахсларда тери қичишишини даволашга индивидуал (дифференцияланган) ёндашуви ишлаб чиқилган;

кекса ёшдаги шахсларда тери қичишишини комплекс даволашда мелаксенни киритиш ҳамда физиогел ва вегетоторп препаратларни индивидуал (дифференцияланган) холда маҳаллий қўллашнинг юқори самарадорлиги исботланган;

тери қичишиши билан касалланган беморларда ҳаёт сифатини баҳолаш учун сўровноманинг қўлланилиши реабилитация чора-тадбирларини

ўтказишни оптималлаштириш, ҳаёт сифатини сезиларли даражада пасайтирувчи омилларни бартараф қилиш, даволашнинг турли усуллари самарадорлигини баҳолашга асос бўлган;

ишлиб чиқилган индивидуал (дифференцияланган) даволаш ва профилактика тавсиялари беморлар ҳаёт сифати кўрсаткичларини оширишга имкон бериб, стационар даволаниш муддатлари ва ҳаражатларини қисқартириб, УАШ ва дерматовенерологлар ишини оптималлаштирган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, уларда замонавий, бир-бирини ўзаро тўлдирувчи клиник, биокимёвий, функционал-инструментал, иммунофермент, генетик ва статистик текшириш усуллари қўлланилганлиги, тери қичишишини даволаш, профилактика қилиш ва эрта аниқлаш усулларини такомиллаштириш, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти тери қичишиши ривожланишининг патогенезида вегетатив нерв тизими дисбаланси, ацетиллаш кўрсаткичлари, мелатонин даражасининг пасайиши ва терининг физик-кимёвий параметрлари ўзгариши ўртасида барқарор ўзаро боғлиқлик мавжудлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тери қичишиши мавжуд бўлган bemорлар ўртасида N-ацетиллашнинг тезкор устунлиги билан NAT2 генотипи ва фенотипи ўртасида турлилик борлигининг аниқланиши тезкор N-ацетиляторларнинг дори воситалари ва канцерогенларга паст сезирлигини ҳисобга олган ҳолда фармакологик терапияни индивидуаллаштириш ва оптималлаштириш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Коморбид патология шароитида тери қичишининг кечиши, даволаш ва олдини олишнинг клиник-патогенетик хусусиятларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Тери қичишиши мавжуд бўлган кекса ва қари ёшдаги шахслар ҳаёт сифатини аниқлаш усуллари» номли услубий тавсия тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 2 декабрдаги №8Н-р/621-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсия ремиссия муддатини узайтиради ва касалхонага ётувчи bemорлар сонини камайтиради, бу эса ўз навбатида ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради;

тери қичишишининг даволаш ва реабилитация чора тадбирлари схемасини ишлиб чиқиш бўйича олинган илмий натижалари соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Тошкент вилояти ва Марғилон шахри тери-таносил диспансерида амалиётга жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 12 февралдаги №8н-г/6-сонли хulosаси). Жорий

қилинган натижалар даволашнинг тақорий курсини ўтадиган беморлар сонининг 27,7 фоизга камайишига, тери қичишиши мавжуд бўлган беморларда стационарда даволаниш кунлари 3,2 кунга камайтиришга, ҳамда шифокорларга мурожаат қилишини 2 маротабага камайтириб, стационар ва амбулатор даволаниш харажатларини камайишига, уларнинг хаёт кечириш сифатини 1,5 маротаба оширишига имкон яратади.

Тадқиқот натижаларининг аprobацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида мұхомамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 116 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МУНДАРИЖАСИ

Кириш қисмida тадқиқот ўтказишнинг долзарблиги ва зарурлиги асослаб берилади, мақсад ва вазифалар, тадқиқотнинг обьекти ва предмети тасвирлаб берилган, республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг асосий йўналишлари билан мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва натижаларнинг амалий аҳамияти баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, эълон қилинган ишлар ва диссертация тузилиши тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Кекса ва қари ёшдаги кишиларда тери қичишишининг этиопатогенетик омиллари**» номли биринчи қисмida тери қичишишининг геронтология ва гериатрияси, этиология ва диагностикаси бўйича замонавий маълумотларнинг, ариламин-N-ацетилтрансфераза ва мелатониннинг кекса ёшдаги ва қари кишиларда патологик ҳолатларнинг юзага келишидаги роли, шунингдек, кекса ёшдаги кишиларда тери қичишишини даволашга маҳаллий ва хорижий адабиётлар бўйича замонавий ёндашувнинг принциплари таҳлили келтирилган.

Диссертациянинг «**Тери қичишиши бор беморлар тавсифи ва тадқиқотда қўлланилган усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг материал ва усуллари баён этилган. Тадқиқот Соғлиқни сақлаш вазирлиги тиббий-санитар бирлашмасининг 2-марказий поликлиникасида кузатувда бўлган 221 нафар кекса ёшдаги ва қари шахсларнинг клиник-инструментал, ҳамда лаборатор текширувларига асосланган, беморларнинг ўртача ёши $72,0 \pm 1,14$ ёшни ташкил этади. Улардан 117 нафари (53 фоиз) да тери қичишиши касаллиги 6 ойдан 28 йилгacha бўлган муддатни ташкил қилган (асосий гурух). Назорат гурухи тери қичишиши бўлмаган 104 нафар

киши (47 фоиз) дан иборат бўлди. Кекса ёшлилар - 59,7 фоиз, қариялар - 36,6 фоизни, узоқ умр кўрувчилар - 3,6 фоизни ташкил этди. Шундан эркаклар - 115 нафар, (52 фоиз), аёллар эса - 106 нафар (48 фоиз).

Кекса ёшдаги ва қариялардан 206 кишида КИГ-тадқиқот ўтказилиб, МО, АМО, ИН1, ИН2 кўрсаткичлари ҳисобланди ва ВНС тури (гиперсимпатикотония, симпатикотония, эйтония ва ваготония) ва вегетатив реактивлик (ВР) (адаптив-компенсатор жараёнларининг (АЖ) бузилиши, зўриқиши, симпатикотониянинг устунлиги ва АЖнинг сакланиши) аниқланди. Юрек ритмининг спектрал анализи қичишиши бўлган 35 нафар бемор ва назорат гуруҳидаги 20 нафар кишида ўтказилди, Index of Centralization, IC ± (HF+LF)/VLF) ва вагосимпатик ўзаро таъсири LF/HF ҳисобланди. Нерв системасининг тури Е.П. Ильин (1972) методикаси бўйича «Теппинг тест»да аниқланди. Ацетиллаш генотипи ва фенотипи ЎзР ССВ гематология ва қон қўйиш илмий-тадқиқот институтининг молекуляр-генетик тадқиқотлар лабораториясида «SNP-экспресс» тизими ёрдамида тадбиқ этилди. Тери қичишиши бўлган 35 нафар (асосий гурух) ва назорат гуруҳидан 30 нафар кишининг pH, тери ёғлилиги ва намлигини ўрганишни Cosmomed Skin-O-Mate (Германия) анализаторини қўллаш орқали ўргандик. Эпифизар гормон маҳсулоти - мелатонинни тери қичишиши бўлган 33 нафар (асосий гурух) ва назорат гуруҳидан 27 нафар кишида кечки (уйқудан 1 соат олдин) ва тунги сийдик экскрециясига асосан ундан асосий метаболит - 6-сульфаоксимелатонин (6-COMT) миқдори бўйича «Buhlmann 6-Sulfatoxymelatonin ELISA» (Швейцария) тест-тизими ёрдамида иммунофермент методи бўйича ўрганилди.

Даволаш 3 гуруҳда ўтказилди: 1-гуруҳ (n=20) – анъанавий даволаш (қиёслаш гурухи); 2-гуруҳ (n=20) – анъанавий даволаш + «Physiogel A.I»; 3-гуруҳ (n=20) – анъанавий даволаш + вегетотроп препаратлар + мелаксен + «Physiogel A.I» (асосий гурух). Даволаш самарадорлигини клиник кўринишлар (қичишиш интенсивлигининг пасайиши, теридаги иккиламчи тошмаларнинг регресси), неврологик симптомларнинг ва лаборатор кўрсаткичлар динамикаси бўйича баҳоладик.

Олинган натижаларнинг статистик таҳлили вариацион статистика методи бўйича ўтказилди. Фарқларнинг ўртача тафовути Стыюдент мезонлари 95 фоизлик интервал ($p<0,05$) асосида баҳоланди.

Диссертациянинг «Кекса ёшдаги ва қари кишиларда қичишиш, корбормид ҳолатнинг ўзига хосликлари» деб номланган учинчи қисмида шахсий тадқиқотларнинг таҳлили келтирилган. Катта ёшдаги беморларда полиморбидлик икки ёки ундан ортиқ касалликлар, кўпроқ меъда-ичак тракти, эндокрин ва нерв тизими, овқатланишнинг бузилиши ва модда алмашинуви бузилиши ва ҳоказолар турли уйғунликда кечиши аниқланди. Қичишиш частотаси турли нозологияларда 36,6 дан 90 фоизгача тебраниб турди: янги пайдо бўлган ёмон сифатли ўсмаларда - 57,1 фоиз, руҳий бузилишларда - 59,6 фоиз, нафас йўли касалликларида - 55,4 фоиз, гепатобилиар тизим хасталикларида - 55,2 фоиз, тери касалликлари анамнезида - 90,9 фоиз.

Қишишнинг этиологик омилларида тери билан боғлиқ сабаблар 17,1 фоизни, системали - 43,6 фоизни, неврологик – 80,3 фоизни, рухий – 23,9 фоизни, комбинациялашган – 46,2 фоизни ташкил этди, 6 фоиз ҳолатда сабаб аникланмади. Кенг миқёсли қишиш 61,5 фоиз беморларда кузатилди, бош қисмидаги махаллий қишиш - 7,6 фоиз, кўллардаги қишиш - 5,1 фоиз, юз ва бошда, оёқларда - 6,8 фоиз, бел қисмida - 12,8 фоиз, болдир, бел ва қоринда - 3,4 фоиз, аногенитал соҳада - 2,6 фоиз беморларда учради. Кучсиз интенсив қишиш 9,7 фоиз беморларда, ўртача қишиш - 30,8 фоиз, кучли қишиш - 37,1 фоиз, қийновчи қишиш - 23,1 фоиз, чидаб бўлмас даражадаги қишиш - 40,7 фоиз беморда кузатилди. 9,4 фоиз беморларда терининг экскориациялари мутаносиб равишда қишиш соҳасида кузатилди.

5 йилдан ортиқ қишиши бўлган беморларда (6,8 фоиз) лихенизация (17,9 фоиз), гиперпигментация (57,3 фоиз), экскориация кучайиши даврида (80,3 фоиз) қишиш интенсивлигини характерловчи ҳолат кузатилди. 21,4 фоиз беморларда куннинг ва мавсумнинг вақтидан қатъий назар доимий қишиш бўлган; 30,8 фоиз беморда қишиш даврий равишда юзага келган, 26,5 фоизида - асосан кечқурун, 11,1 фоизда - кундузи, 10,3 фоизида қишиш мавсумга боғлиқлик кузатилган.

Терининг қуруқлиги 26,5 фоиз беморларда кузатилди ва иккиламчи ўзгаришларнинг ифодасида боғлиқлик кузатилмаган. Себометрия натижалари бўйича 100 фоиз беморларда тери ёғининг секрецияси заарланиш ўчоғи соҳасида сезиларли даражада пасайди ва заарланмаган соҳалардаги ўртача $24,4 \pm 1,2$ мкг/см² га нисбатан $1,48 \pm 0,1$ мкг/см² ни ташкил этди, бу эса соғлом тери референт кўрсаткичи - 55 до 130 мкг/см² ва назорат гурухи кўрсаткичидан - $62,5 \pm 2,1$ мкг/см² паст бўлди.

Корнеометрия натижалари бўйича кекса ва қари ёшдаги кишиларда заарланиш ўчоғида гидратация даражаси $15,8 \pm 1,1$ гача пасайди ва 4 дан 24 ш.б. гача, заарланмаган тери соҳасида эса 32,0 гача тебраниб турди, нормада эса бу кўрсаткич 55 ш.б. ва ундан ортиқни ташкил қиласи ($P < 0,01$). Назорат гуруҳида корнеометрия кўрсаткичи 16,7 фоиз беморда пасайди ($49,5 \pm 0,8$ ш.б.), қолганларда эса норма даражасида бўлди (1-жадвал).

1-жадвал

Дастлабки корнеометрия кўрсаткичлари (ш.б.)

Гуруҳлар	Нормадаги кўрсаткичлар	Соғлом тери	Заарланган тери
Асосий груҳ, n=35	>55	$32,0 \pm 1,5^*$	$15,8 \pm 1,1^*$
Назорат гуруҳи, n=30		$68,4 \pm 0,8$	

Изоҳ: * - гуруҳлар ўртасидаги маълумотларнинг ишончлилиги ($P < 0,001$).

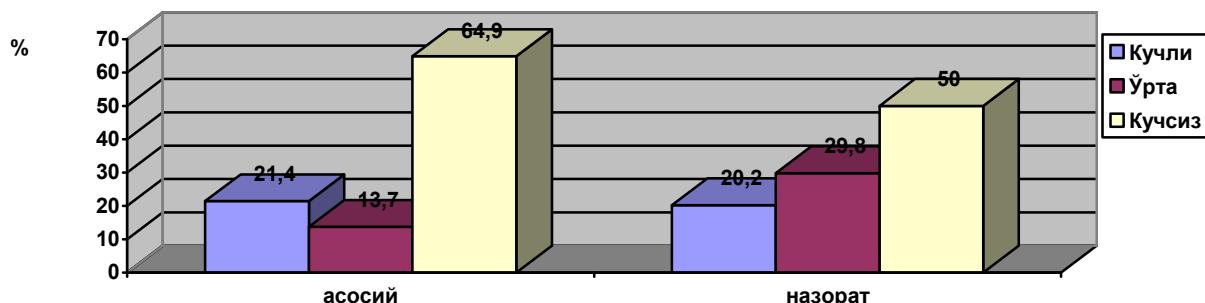
Интакт участкаларида тери pH 42,9 фоиз ҳолатда 4,5-5,5 чегарасида бўлди, 40 фоиз беморларда pH 5,6 ва ундан юқори бўлди, қишиш касаллиги бўлган 17,1 фоиз кишиларда кислотали томонга силжиш кузатилди. Назорат гуруҳида нисбат тегишли равишда 53,3 фоиз - 36,7 фоиз - 10 фоизни ташкил қиласи.

Шундай қилиб, кекса ёшдаги ва қари кишиларда эпидермал липидлар бузилган бўлиб, бунинг натижаси тери қопламларининг дегидратацияси саналади.

Юқорида қайд қилинганлардан келиб чиқсан ҳолда хулоса қилиш мумкинки, текширилган барча беморлар ўртасида у ёки бу коморбид ҳолат аниқланган, жумладан, 80,3 фоиз ҳолатда қичишиш этиологиясида неврологик сабаблар аниқланган. Аксарият беморлар кучли, чираб бўлмас ва азобловчи қичишишдан шикоят қилишган (59,8 фоиз). Корреляцион таҳлил асосида қичишишнинг оғирлиги ҳар доим ҳам соматик патологиянинг оғирлиги билан боғлиқ бўлмаслиги аниқланди. Қичишиши бўлган беморлар терисидаги патологик ўзгаришлар заарланган ўчоқ юзасининг нихоятда қуруқлиги ва ёғ безлари секретининг деярли тўлиқ йўқлигини кўрсатади ва бу ҳолат экскориация ва пўст ташлашнинг турли кўринишлари билан биргаликда кечади.

Диссертациянинг «**Тери қичишиши бўлган беморлар нерв системасининг типологик, молекуляр-генетик ва биокимёвий ўзига хосликлари**» деб номланган тўртинчи бобида нерв тизими турларини белгилаш борасидаги маълумотлар таҳлил қилинган. Нерв тизими ўзгариши жараёни 221 нафар беморда ўрганилди.

Нерв тизимининг кучсиз типи қичишиши бўлган асосий гурух bemorlarinining ($n=117$) 76 нафарида (64,9%), ўртача – 16 нафарида (13,7 %), кучли – 25 нафарида (21,4%) аниқланган. Назорат гуруҳидаги bemorlarinining ($n=104$) 52 нафарида (50%) кучсиз, ўртача – 31 нафарида (29,8%), кучли – 21 нафарида (20,2%) аниқланган (1-расм).



1-расм. Тери қичишиши бўлган беморлар ва бўлмаган кишиларда нерв тизими қўзғалиш жараёнларининг ифодаланиши (%).

Шундай қилиб, тери қичишиши бўлган кекса беморларда марказий нерв тизими кучсиз қўзғалиш жараёни юқори бўлди, бунда касалликнинг суст кечиши аниқланди ҳамда у қўпроқ қиши вақтларида кучайди. Нерв тизимининг кучли типида касалликнинг кучайиши қўпроқ баҳорда, оралиқда эса ёзда кузатилди. Тери қичишишининг оғир кечиши асосан нерв тизимининг кучли типида қўпроқ учради, ўрта типида эса махаллий қичишиш кузатилди ва енгил кечди.

КИГ кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили асосий гурух bemorlariда ($n=104$) назорат гурухига нисбатан ($n=102$) Mo кўрсаткичларининг ва вариацион тебранишнинг (ΔX) пасайиш тенденциясини кўрсатди. АMo ва

вегетатив реактивлик ($p<0,001$) кекса ёшдагиларда қариларга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли тарзда кўпайди (2-жадвал).

2-жадвал

КИГ кўрсаткичлари, М±m

Кўрсаткичлар	Назорат гурухи, n=102	Асосий гурух, n=104
Мо, сек	0,857±0,023	0,832±0,017
AMo, %	40,03±2,86	41,75±1,91
ΔХ, сек	0,148±0,026	0,137±0,023
ИН1, ш.б.	296,63±22,66	382,07±31,32*
ВР	2,63±0,41	1,52±0,15*

Изоҳ: * - гурухлар ўртасидаги маълумотларнинг ишончлилиги ($P<0,05$).

Назорат гуруҳида гиперсимпатикотония – 56,7 фоиз, симпатикотония – 23,3 фоиз, эйтония – 13,3 фоиз, ваготония – 6,7 фоиз беморларда бўлди. Қичишиш бўлган беморларда гиперсимпатикотониклар сони 1,32 марта (74,6 фоиз) ўсди, шу жумладан, 18,2 фоиз беморларда гиперсимпатикотония кўзга ташланди. Симпатикотонияли ва эйтонияли беморлар қиёслаш гуруҳига нисбатан 2,14 ва 1,82 марта кам учради (тегишлича 10,9 ва 7,3 фоиз), ваготониклар 7,3 фоизни ташкил қилди. Гиперсимпатикотония кўпроқ кекса ёшлиларда (72,7 фоиз) ва қарияларда (54,5 фоиз) ҳолатда учради, коморбид патология билан биргаликда (гипертония касалликлари, атеросклероз ва бошқалар) келиши АҚЖнинг кучли зўриқиши (46,7 фоиз) ва зўриқиши (23,3 фоиз) ҳолатда учради. Вегетатив асад тизими (ВАТ) иккала бўлимининг дисфункцияси кўпчилик беморларда аниқланди, улар орасида АҚЖнинг кескин пасайиши 27,4 фоиз, АҚЖ нинг кучли зўриқиши 65,4 фоиз беморларда учради.

Қичишишнинг интенсивлиги ва оғирлиги ВАТ ва ВР ҳолатига боғлиқ бўлди. Қичишиши бор беморларда ВРнинг икки асосий тури аниқланди: гипер- ва асимпатик – мутаносиб равишда 58 ва 33 фоиз. Нормал реактивлик 9 фоиз ҳолатда қайд қилинди. Қиёслаш гуруҳида улар мутаносиб равишда 47; 28; 25 фоизни ташкил қилди. Касалликнинг оғир ҳамда чидаб бўлмас қичишиш ва тез-тез қайталаниш билан кечишида кўпроқ асимпатикотония ва АҚЖ бузилиши (40,3 фоиз), шунингдек, гиперсимпатикотония ва АҚЖ зўриқиши (45 фоиз) кузатилди. Бошланғич симпатикотоник вегетатив тонусли кекса ёшдаги ва қари кишилар хавф гуруҳини ташкил қиласидилар, чунки АҚЖнинг келгусидаги зўриқиши уларнинг бузилишига (асимпатикотония) олиб келади. Реактивликнинг бундай типида жараёнинг тарқалиши нормотоникларга нисбатан 22,3 фоиз ($P<0,01$), симпатикотоникларга нисбатан эса 14,8 фоиз ($P<0,01$) кўпроқ учради. Бошланғич ваготония ва нормал ВРда, шунингдек, бошланғич симпатикотонияда ВР сақланган ҳолатда, касаллик анчайин безарар кечди ва анъаний терапия билан яхшироқ даволанди. Олинган натижалар ва қонуниятга асосланганлик қичишиш оғирлигини прогноз қилиш ва КИГнинг олинган кўрсаткичларининг баҳолаш асосида беморларни олиб бориш усулини ишлаб чиқишида қўлланилди.

Шундай қилиб, КИГ кўрсаткичлари ўзгариши қичишиш оғирлигини

прогнозлаш ва мос терапияни танлашга имкон берувчи ВАТнинг регулятор функциясини баҳолашда информатив саналади.

Юрак ритмининг вариабеллиги қичишиши бўлган 35 нафар беморда ва назорат гурухининг 20 нафарида ўрганилди. Текширилганларнинг кўпчилигига (60 фоиз) нисбий симпатикотония, 33,3 фоиз - ВАТ бўлимларининг баланси, 6,7 фоизида ваготония қайд қилинди (3-жадвал).

3-жадвал

Текширилган беморларда юрак ритмининг вариабиллиги

Параметрлар	Асосий гурӯҳ, n=35	Қиёслаш гурӯҳи, n=20
LF	1689,2±105,4	1447,7±36,0
HF	3439,7±265,5*	1862,0±55,5
LF/HF	2,3±0,14*	1,28±0,16

Изоҳ: * - гурӯҳлар ўртасидаги маълумотларнинг ишончлилиги P<0,001.

Асосий гурӯхнинг LF кўрсаткичлари қиёслаш гурӯхига нисбатан 1,2 баробар юқори бўлди ва 1689,2±105,4 ни ташкил этди. HF кўрсаткичи ҳам сезиларли даражада ошди (1,8 баробар, P<0,001) ва 3439,7±265,5 ни ташкил қилди. Олинган маълумотлар LF/HF нисбатига таъсир этди: асосий гурӯхда улар сезиларли даражада ўсди (1,8 марта, P<0,001) ва 2,3±0,14 ни ташкил этди, мазкур кўрсаткич қиёслаш гурӯхида 1,28±0,16 ни ташкил қиласди. Симпатик-парасимпатик баланс кўрсаткичларини таҳлил қилганда, қичишиши бўлган беморларда 55 фоиз ҳолатда симпатик-парасимпатик дисбаланс учради, назорат гурӯхида эса 40 фоизни (P<0,05) ташкил қиласди, яъни тери қичишиши, асосан, симпатик-парасимпатик дисбалансда ривожланади.

Тадқиқотимизнинг навбатдаги босқичи ацетиллаш генотипини аниқлаш бўлди. Қиёслаш гурӯхида NAT2*4, NAT2*5, NAT2*6 ва NAT2*7 ацетиллаш генотипи устунлик қилгани аниқланди, улардан фақат биринчи ген тезкор ацетиллаш фенотипига таъсир қиласди. Тери қичишиши бўлган беморларда NAT2*5, NAT2*12 ва NAT2*13 генотипларининг NAT2*7, пасайиши фонида бироз ўсиши кузатилди. NAT2*12 ва NAT2*13 генотиплари тезкор ацетиллаш фенотипини намоён қилиши боис, айтиш мумкинки, тери қичишишининг ривожланиши ацетиллаш жараёнининг кучайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ацетиллашнинг тезкор фенотипи назорат гурӯхининг 54 фоизида ва асосий гурӯхнинг 63,5 фоизида қайд қилинди, секин тури тегишлича - 38 ва 30,8 фоиз, оралиқ - 8 ва 5,8 фоиз бўлди.

Тадқиқот учун танланган генотипларнинг тақсимланиши мазкур ДНК-маркер учун Харди-Вайнберг мувозанати (ХВМ) қонунига асосан жойлашган. NAT2 генининг rs1799929 полиморфизми ўрганилган беморлар ва назорат гурӯхларида 481T/T функционал салбий генотипнинг жуда паст частотаси билан характерланади. Беморларнинг тадқиқот гурӯхида мазкур генотипнинг кузатилаётган частотасининг кутилган кўрсаткичларга нисбатан сезиларсиз даражада ўсиш тенденцияси кузатилди. Популяция гурӯхида, 481T/T функционал салбий генотипи частотасининг кутилаётган ва

кузатилган фарқи сезиларли бўлишига қарамай, фарқ ишончсиз бўлди. Беморлар гуруҳида С/С нормал генотипининг кузатилган частотаси назарияга қараганда ишончсиз равишда юқори бўлди. С/Т гетерозигот генотипи учун унчалик юқори бўлмаган назарий гетерозиготлик аниқланди, мазкур генотипнинг кузатилаётган частотаси эса назорат гуруҳида кутилганига нисбатан ишончсиз равишда юқори бўлди.

Беморларнинг тадқиқот гуруҳида назарий ва аниқ гетерозиготлик частотаси ўртасидаги тавофут солиштирилганда шу аниқландики, мазкур маркер гомозиготнинг ҳаддан ортиқ даражада кўплиги ҳисобига гетерозигот етишмаслигининг юқори даражадаги индексига эга ($D\pm-0.06$). Аммо, назорат гуруҳида кузатилаётган мазкур полиморфизмнинг гетерозиготлиги кутилаётганидан кўра юқори бўлди ($D\pm+0.2$), бу эса гетерозиготларнинг назарий жиҳатдан ҳисобланган эмас, балки кузатилган юқори частотасидан далолат беради. Беморлар ва назорат гуруҳидаги аллеллар ва генотиплар частотаси тақсимланишининг таҳлили вактида сезиларли статистик фарқлар аниқланмади. NAT2 генининг 481C/C типидаги гомозигот частотаси соғлом донорларда bemorларга нисбатан сезилар-сезилмас даражада юқори бўлди, 481TT мутант аллелнинг гомозигот частотаси, аксинча, назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончсиз даражада юқори бўлди.

NAT2 генининг rs1799929 полиморфизми аллел ва генотиплари частотасининг тақсимланиши ХВМга мувофиқ келади. Тадқиқот олиб борилаётган bemorлар ва назорат гуруҳлари гетерозиготлик ва генетик ўзгарувчанликнинг ўртача даражаси билан характерланди. Мазкур полиморфизмнинг нисбатан унча юқори бўлмаган гетерозиготлиги (H_{exp} и H_{obs}) олинди, бу, эҳтимол, ушбу полиморфизм нисбатан «ёш»лиги билан боғлиқ бўлса керак. Олиб борилган текширувлар натижасида NAT2c гени rs1799929 полиморфизми қичишиш ривожланиши билан ўзаро боғлиқлиги аниқланмади, бироқ, сурункали қичима билан оғриганлар орасида 481T/T функционал ёмон сифатли генотипи частотасининг ўсиб бориши қайд этилди.

Тери қичишиши бўлган bemorларда A/G гетерозит генотип частотасининг ошиши (назорат гуруҳидаги 23,1 га нисбатан 47,8), шунингдек, G/G мутант гомозигот генотипи частотасининг ошиши (назорат гуруҳидаги 0,0 га нисбатан 4,4) аниқланди. Агар тери қичишиши бор бўлган bemorларда гомозигот генотипнинг бутунлай йўқлиги сабабли G/AN-ацетилтрансфераза 2 (590G>A Arg197Gln NAT 2) rs1799930 гетерозигот генотипининг тарқалиш частотаси бироз ошиши қайд этилган бўлса, Glu286Glu G857A NAT 2 rs179993 гени учун - A/A гомозигот генотипи бутунлай бўлмагани ҳолда G/A гетерозигот генотипи тарқалиш частотаси сезиларли даражада пасаяди (4-жадвал).

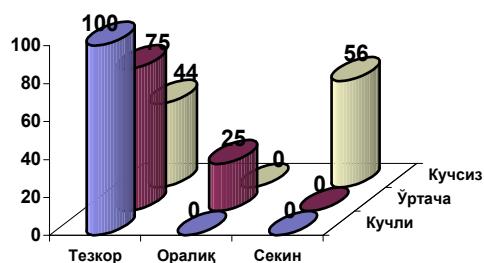
Тери қичишиши бўлган кекса ёшдаги кишиларда 481T/T (rs1799929) ва 803G/G(rs1208) функционал-салбий генотип частотасининг сезиларли даражада ўсгани, шунингдек, 803A/G(rs1208) ва 590G/A гетерозигот генотипларининг тақсимланиш частотаси популациян гурух билан қиёслаганда ошгани қайд этилди.

4-жадвал

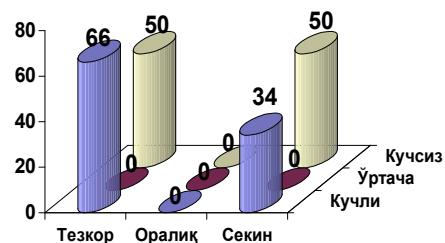
N-ацетилтрансфераза 2 (Glu286Glu G857A NAT 2; rs179993) гени аллеллари ва полиморфизм генотиплари тақсимланишининг таҳлили

гурӯҳ	N	Аллеллар тақсимлаши частотаси				Генотиплар тақсимлаши частотаси			
		G		A		G/G		G/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Асосий гурӯҳ	20	35	87.5	5	12.5	15	75.0	5	25.0
Назорат гуруҳи	13	20	76.9	6	23.1	7	53.8	6	46.2

Олинган натижалар қайд қилинган генларнинг салбий гомозигот ва чегарадош гетерозигот генотиплари ацетиллаш типининг шакллантиришда бирлашиш эҳтимоли мавжудлиги ҳамда тери қичишиши ривожланишига мойиллик касб этиши тўғрисида хулоса чиқариш имконини беради. Қизифи шундаки, тери қичишиши мавжуд бўлган кекса bemорларда нерв тизимининг кучли типида 100 фоиз ҳолатда тезкор фенотип, кучсиз типида – секин, оралиқ фенотип – фақат нерв тизимининг ўртача кучли типида қайд аниқланади (2-расм).



Асосий гурӯҳ



Назорат гуруҳи

2-расм. Тери қичишиши бўлган bemорларда ва бўлмаган шахсларда ацетиллаш фенотипларининг нерв тизими қўзғалиш жараёнлари кучига боғлиқлиги нисбати

МТ - 6-СОМТ асосий метаболитнинг таҳлилида унинг ёш ўтиши билан ишончли равишда пасайиши қайд қилинди (5-жадвал). Кекса ёшдаги, қариялар ва узоқ умр қўрганлар 6-СОМТ экскрецияси статистик жиҳатдан сезиларли даражада 1,3 ($P<0,05$); 1,38 ($P<0,05$) ва 3,06 ($P<0,001$) мартага пасайди.

5-жадвал

Текширилган гурухларда 6-СОМТ экскрецияси (нг/соат), $M\pm m$

Ёши	Асосий гурӯҳ, n=33	Қиёслаш гуруҳи, n=27
60-75 ёш	$565\pm32^*$	735 ± 56
75-90 ёш	$365\pm34^{*,a}$	505 ± 44^a
90 ёшдан ортиқ	$130\pm13^{*,a,b}$	$398\pm35^{a,b}$

Изоҳ: *- асосий ва назорат гурухлари ўртасидаги фарқ ишончли; а – фарқлар кекса ёшдагилар кўрсаткичларига нисбатан ишончли, б – фарқлар қариялар кўрсаткичларига нисбатан ишончли ($P<0,05$).

Қарияларда экскреция кекса ёшдагилардаги күрсаткичга нисбатан 1,55 марта, узок умр күрувчиларда эса кекса ёшдагилар ва қарияларга нисбатан 4,35 ва 2,81 мартаға пасайди. Бу тенденция назорат гурухидан күра беморларда аникроқ кузатилди.

Қичишиш қанча интенсив бўлса, сийдикдаги мелатонин миқдори шунча паст бўлиши аниқланди. Кучли ва чидаб бўлмас даражадаги қичишишда у 3,9 марта (128 ± 10 нг/соат; $P<0,05$) пасайди, кучсиз қичишишда бу күрсаткич 496 ± 28 нг/соатни, ўртачада эса 321 ± 18 нг/соатни ташкил этди. Корреляцион таҳлил ҳам қичишишнинг намоён бўлиши билан сийдикдаги 6-СОМТ күрсаткичи ($r=-0,869$) ўртасида тескари алоқа мавжудлигини күрсатди. 6-СОМТ экскрецияси даражаси ва қўзғалиш жараёни кучи ўртасида статистик сезиларли корреляция аниқланди: кучсиз даражада МТ даражаси кучли даражадагидан юқори бўлди ($p<0,05$). Текширилган кўпчилик тери қичишиши мавжуд бўлган беморларда баланси (МТ $543,6\pm59,0$ нг/соат) бўлган 6-СОМТ экскрециясининг юқори бўлиши билан биргаликда кечган МТ маҳсулоти ва симпатик-парасимпатик дисбаланс ўртасида симпатик-парасимпатик дисбаланс (МТ $355,8\pm53,8$ нг/соат) ($p<0,05$) бўлган беморларга нисбатан ишончли салбий корреляция аниқланди. Тери қичишиши мавжуд бўлган беморларда МТ секрецияси пасайиши суръати назорат гурухи билан солиштирганда анчайин сезиларли бўлди. Эҳтимол, қариликда МТ синтезининг улуши қичишиш юзага келиши хавфи ва кекса ёшдаги ва қарияларда вегететив мақом бузилиши пасайтирувчи эндоген протектор омили саналади.

Диссертациянинг «**Натижалар таҳлили асосида дифференциранган терапия ва реабилитация чора-тадбирларининг самарадорлиги**» деб номланган бешинчи бўлимида тери қичишиши мавжуд бўлган кекса ёшдаги ва қари беморларнинг дифференцияланган даволаш натижалари келтирилган: анъанавий даволаш билан бир қаторда терапияга мелаксен 1/2-1 таблеткадан кунига 1 маҳал уйқудан 30-40 дақиқа олдин ва вегетоторп препаратлар – аспаркам - симпатикотонияда 1 таблеткадан кунига 2-3 маҳал, витакальций – парасимпатикотонияда 1 таблеткадан кунига 1 маҳал 1 ой давомида буюрилган. Терининг физиологик тикланиши учун Physiogel A.I. қабул қилинган.

Клиник симптомларнинг ижобий динамикаси таққосланётган барча даволаш гурухларида кузатилди. Тери қичишиши интенсивлигининг пасайиши даволашнинг 3-4-кунидан бошлаб бошланди, тўлиқ регресс 31,7 фоиз беморларда 6-7-кунга келиб, 45 фоиз беморларда - 10-12-кунга келиб, қайд қилинди, қолган ҳолатларда регресс 15-16-кунда кузатилди. Даволаш жараёнида тери қичишиши индекси 1-гурухда дастлабки ҳолатда 20 фоизга пасайди ва $2,8\pm1,1$ баллни, 2-гурухда - $0,8\pm0,1$ баллни ташкил этди (дастлабки ҳолатдаги $6,3\pm0,4$ балл) ($p<0,001$). 3-гурухда тери қичишишининг тўлиқ регресси $6,1\pm0,3$ баллдан 0 баллгача пасайиш билан кузатилди. 3-гурухда энг юқори натижа кузатилди – клиник тузалиш 92,6 фоиз, клиник ҳолатнинг яхшиланиши 7,4 фоиз беморларда қайд қилинди. Анъанавий терапияда касаллик симптомлари турли даражадаги кўринишда 48 фоиз,

мажмуавий даволашга Physiogel A.I нинг қўшилишида эса 29 фоиз беморларда сақланиб қолди.

Тери қичишиши ҳаёт сифатига (ХС) салбий таъсир кўрсатади. Даволаш жараёнида 3-гурух bemorlariда ХС 56 фоиз (даводан олдин - $55,5\pm1,1$ даводан кейин - $105,1\pm1,4$ балл), 2- гуруҳда - 37 фоиз (даводан олдин - $55,2\pm1,2$, даводан кейин - $90,4\pm1,2$ балл) га яхшиланиши кузатилди. Анъанавий даволашда самара минимал ҳолатда бўлди: ХС кўрсаткичи бошланғич $54,9\pm1,5$ балл билан солиштирганда 26 фоизга яхшиланди, таққослаш гуруҳида натижалар анъанавий даводан ишончли тарзда фарқ қилди ($P<0,001$). Даволаш жараёнида мелатонин микдори, айниқса 3-гуруҳда 2,6 баравар ошди. КИГ натижаларига кўра, 1- ва 3-гурух bemorlariда унинг захиралари ошиши кузатилди, бу ваготония ва гиперсимпатикотония кўринишларининг бартараф қилинишида кўринади. Таклиф этилаётган усулининг иқтисодий самарадорлиги бир йилда даволаш курслари сонининг қисқаришини ўз ичига олади. Анъанавий даволаш усулида касалликнинг қайталashi ва даволаш курслари сони йилига $2,6\pm0,05$ мартани, стационар даволаш курси харажати 820000 сўмни, амбулатор шароитда даволаш харажати эса 216000 сўмни ташкил қилган. Таклиф этилаётган комплекс даволашда даволаш курси сони йилига $1,8\pm0,05$ мартагача камайди, уларнинг харажати эса стационар даволашда ҳар бир bemor учун йилига ўртacha 425000 сўмни, амбулатор шароитда даволаш эса йилига 165000 сўмни ташкил этди.

ХУЛОСА

1. Катта ёшдаги bemorlar гуруҳида юрак-қон томир, эндокрин, нерв тизимларининг психосоматик касалликлари юқори частотада турли бирикмаларда кузатилади. 52,9 фоиз bemorларда полиморбидлик фонида сурункали қичишиш қайд қилинди, аксарият ҳолатда (80,3 фоиз) невроген, шу жумладан, кучли, чидаб бўлмас ва қийновчи қичишиш 59,8 фоизни ташкил этди, бу ҳаёт сифатини пасайтиришга олиб келади. Тери ёғи секрецияси пасайиши ва қичишиш интенсивлигига пропорционал тарзда ифодаланган зарар ўчогида ҳамда зоҳиран соғлом кўринган қисмларида ишқорланиш кучайиши фонида тери дегидратацияси характерли саналади.

2. Тери қичишиши мавжуд бўлган bemorларда вегетатив адаптация жараёнларининг ўзгариши кўпроқ «асабийлашиш» ва «ҳаддан ташқари асабийлашиш» сифатида характерланади, вегетатив реактивликнинг дисбаланси эса симпатик-адреналин фаоллигининг издан чиқиши билан ифодаланади. Кеска ёшдаги ва қари bemorларнинг 55 фоизида LF/HF нисбати паст частотали компонентларнинг нисбатан кўпайиши томонга сурилган.

3. Тери қичишиши бўлган кекса ёшдаги bemorлар гуруҳида синтезланувчи мелатонин таркиби сезиларли равишда 185 нг/соатгача камайиши кузатилади, бу эса кекса ва қари ёшдаги bemorлар тери қичишишини ва вегетатив мақомни юзага келтирувчи эндоген протектор омил сифатида баҳоланади.

4. Тери қичишиши бўлган кекса ёшдаги ва қари bemorларларда NAT2 гени гетерозигот ва мутант аллелининг аниқланиш частотаси популацион

кўрсаткичларга нисбатан ошади, буни эса пруритоген омил сифатида баҳолаш мумкин. Тезкор фенотип 100 фоиз нерв тизимининг кучли тури бўлган bemорларда, секин фенотип эса нерв тизимининг кучсиз типида аниқланади. Оралиқ фенотип эса нерв тизимининг ўртача кучли типида қайд этилади, унинг частотаси ёш ўтиши билан ошиб боради, буни эса даволаш вақтида инобатга олиш лозим.

5. Тери қичишиши ва коморбид ҳолати мавжуд бўлган кекса ёшдаги bemорларда дифференцияланган даволаш усулларини мелаксен ва «Physiogel А.І»ни ташқи қўллаш билан биргалиқда комплекс олиб бориш даволаш самарадорлигини оширишга кўмаклашади. Бу қичишиш клиник симптомларини муваффақиятли динамикасида, вегетатив нерв тизими захираларини ва мелатонин миқдорини ошишида, ҳамда тери pH ининг меъёрашишида намоён бўлади.

6. Ишлаб чиқилган комплекс терапия тизими bemорларнинг ҳолатини тезкор яхшилашга кўмаклашиш, касалхонада ётиш муддатини ва қайталаниш частотасини қисқартириш орқали ҳаёт сифатини сезиларли равища яхшилайди, ҳамда стационар ва амбулатор даволаниш харажатларини кескин қисқартиради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ИБРАГИМОВА НАРГИЗА САЙФУТДИНОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ЛЕ-
ЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ КОЖНОГО ЗУДА В УСЛОВИЯХ
НАЛИЧИЯ КОМОРБИДНЫХ ПАТОЛОГИЙ**

14.00.11 – Дерматология и венерология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.2.PhD/Tib167.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tashpmi.uz. и в Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” по адресу: www.ziyonet.uz

Научный руководитель:

Садиков Абдушукур Абдужамилевич
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Хайтов Каҳрамон Нажмитдинович
доктор медицинских наук, профессор

Хаджиметов Абдуғафур Аҳатович
доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация:

Российский университет дружбы народов

Защита состоится «____» _____ 2018 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

С докторской диссертацией (PhD) можно ознакомится в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № ____). (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14.).

Автореферат диссертации разослан «____» _____ 2018 года.
(протокол рассылки № ____ от _____ 2018 года).

А. В. Алимов

Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Э. А. Шамансурова

Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.И. Ахмедова

Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) распространенность кожного зуда среди пожилых достигает 60% и сопровождается снижением качества жизни и социальной дезадаптацией. Совершенствование терапии и профилактики хронического кожного зуда, у пациентов старшей возрастной группы, является актуальной междисциплинарной медико-социальной проблемой, что обусловлено неясностью этиологии и патогенеза, значительной распространённостью, тяжёлым и упорным течением болезни, наиболее трудно поддающимся лечению.

По данным мировых исследований, кожный зуд является частым дерматологическим симптомом у населения в целом как при многих дерматозах, так и системных заболеваниях. В частности, в ряде исследований, проведенных ведущими медицинскими научными центрами Европы, установлена важность в этиологии зуда дерматологических, системных и неврологических факторов, необходимость учитывания при оценке зуда ксероз, реакции на лекарства и нейропатии, основные механизмы старения, такие как оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция и апоптоз клеток кожи. По результатам данных исследований, кожный зуд испытывают более половины лиц в возрасте старше 60 лет, нередко приводящий к бессоннице, депрессии, вплоть до суицидальных попыток. Изучение генетической предрасположенности, патофизиологических аспектов кожного зуда на фоне коморбидных состояний и возрастной инволюции с учетом молекулярно-биохимических исследований является актуальным направлением клинических наблюдений и научного поиска.

Проводимые в последние годы реформы в нашей стране позволили реализовать широкий спектр мер, направленных на эффективное лечение заболеваний, добиться положительных результатов в своевременном выявлении и лечении многих болезней. Это способствовало увеличению продолжительности жизни у мужчин от 67 до 73,5, а у женщин - 75,8 лет.¹ Согласно Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах, намечается дальнейшее улучшение оказания медицинской помощи населению страны. На данном этапе развития первостепенными задачами, ожидающими своего решения, являются - дальнейшая реализация комплексных мер по укреплению здоровья и повышению продолжительности жизни населения, оказание качественной медицинской помощи, а также разработка методов ранней диагностики и своевременной профилактики.²

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики

¹ Ислом Каримов. Она юртимиз баҳту иқболи ва буюк келажаги йўлида хизмат қилиш – энг олий саодатдир. – Т. : «Ўзбекистон», 2015. 10-бет.

² Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах

Узбекистан: №ПП-2302 от 18 февраля 2015 года «О Государственной программе «Год внимания и заботы о старшем поколении», №ПП-4947 от 7 февраля 2017 года «Пять приоритетных направлений стратегии Действий развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», №ПП-3052 от 12 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности органов здравоохранения», №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», Постановлении Кабинета Министров Республики Узбекистан от 31 июля 2017 года №563 «О мерах по дальнейшему развитию дерматовенерологической службы Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики V-«Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Вызванный разными причинами и патологическими состояниями, зуд кожи имеет важное значение в своевременной диагностике соматических заболеваний и служит ориентиром целенаправленного вмешательства с целью устранения патогенного фактора, восстановления нарушенных висцеродермальных связей и органопатологии. Анализ ряда рандомизированных исследований показал, что возрастные изменения со стороны эндокринной, пищеварительной и других систем в значительной степени влияют на состояние кожи и ее придатков (Peeters R.P., 2008; Hogg J.S. et al., 2001). С возрастом в связи со структурной деформацией молекул коллагена развивается морщинистость, дряблость, лентиго, уменьшается количество потовых и сальных желез (Шабалин В.Н., 2009; Цветкова Г.М. и соавт., 2005). Нарушение соединительно-тканевой основы дермы, снижение количества и перекалибровка сосудов замедляют кровообращение кожи, подавляя в ней метаболизм кератиноцитов. Деградация коллагеновых волокон, возникающая с возрастом, проявляется их нерегулярным расположением, с неравномерной толщиной пучков, снижением в них декорина (Мантурова Н.Е., Кононов А.В., Городилов Р.В., 2010). К возрастным изменениям в собственно дерме присоединяются и атрофические процессы в эпидермисе. По мнению B. Shyam, ксероз и хронический зуд являются одними из наиболее распространенных проблем у пожилых людей в Индии. Ксероз и кожный зуд встречаются примерно у 2/3 пациентов. Максимальное количество встречается у пожилых людей. В связи с наличием полиморбидности у пожилых людей локальное и системное лечение кожного зуда является проблематичным.

По данным многих исследований у пожилых людей зуд кожи этиопатогенетически обусловлен, с одной стороны, возрастными изменениями организма, с другой – с обменными, иммунологическими, биохимическими и патоморфологическими нарушениями, возникающими при сопутствующих (коморбидных) состояниях (Адаскевич В.П., 2014; Ständer S., 2007; Berger T.G., 2013).

В Узбекистане некоторые клинические и патофизиологические аспекты кожного зуда были представлены в исследованиях Шадыева Х.К. (1985), посвященных паранеопластическому зуду кожи; Тихоновой Н.Н., изучавшей нейрофизиологические процессы при зудящих дерматозах (экземе) (1991), Таланина Н.Ю. (1993), отражающей геронтологические и иммунологические проблемы зудящих дерматозов (экземы).

Эти положения обуславливают актуальность комплексного исследования клинико-этиологических аспектов кожного зуда у пожилых, выяснению факторов риска его развития и разработки дифференцированного подхода к терапии с учетом выявленных метаболических изменений.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Работа выполнена в соответствие с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии «Современные особенности патогенеза, клинического течения дерматозов и ИППП с учетом экологических факторов. Усовершенствование ранней диагностики и развития современных методов лечения», а также в рамках прикладного гранта ППИ-10 «Охрана здоровья населения за счет разработки новых технологий и методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний» АЁСС-2 «Разработка дифференцированного подхода к выбору тактики лечения экзем и аллергодерматозов с учетом типа нервной системы и фенотипа ацетилирования» (2014-2015 гг).

Целью исследования является разработка методов терапии кожного зуда у лиц пожилого и старческого возраста с учетом возрастных, метаболических изменений и сопутствующих заболеваний.

Задачи исследования:

оценить клиническую характеристику кожного зуда и изменение качества жизни, функциональные изменения кожи по показателям pH, себо- и корнеометрии у пациентов старших возрастных групп;

анализ типологических особенностей нервной системы и вегетативной реактивности у лиц пожилого и старческого возраста с зудом;

оценить особенности суточной экспрессии мелатонина у лиц пожилого и старческого возраста, их значение в развитии кожного зуда;

определить частоту аллельных вариантов и генотипов полиморфизма N-ацетилтрансферазы (NAT2) у лиц пожилого и старческого возраста с кожным зудом;

на основе полученных результатов разработать дифференциированную терапию кожного зуда и профилактические мероприятия у лиц пожилого и старческого возраста.

Объектом исследования явились 221 лиц пожилого и старческого возраста с зудом и без зуда, находившихся на диспансерном наблюдении в центральной поликлинике №2 Медико-санитарного объединения МЗРУз.

Предмет исследования: периферическая кровь, сыворотка крови, суточная моча, секрет сальных и потовых желез кожи.

Методы исследования. При проведении исследований применялись

общеклинические, функционально-инструментальные, биохимические, иммуноферментные, молекулярно-генетические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана роль дисбаланса симпатической и парасимпатической нервной системы, изменение вегетативной адаптации и вегетативной реактивности с истощением симпатико-адреналовой активности в развитии кожного зуда у лиц пожилого и старческого возраста;

установлено преобладание генотипов ацетилирования NAT2*5, NAT2*12 и NAT2*13, определяющих быстрый фенотип ацетилирования, уменьшение NAT2*7 у пациентов с кожным зудом;

установлена взаимосвязь фенотипа ацетилирования и типа нервной системы: при сильном типе нервной системы регистрируется быстрый фенотип, при слабом типе нервной системы – медленный фенотип ацетилирования, промежуточный фенотип определялся только у пациентов со средней нервной системой;

выявлена взаимосвязь изменения физико-химических параметров пораженной кожи (дегидратации, ксероза, гипосекреции кожного сала, pH) с интенсивностью зуда и вторичными эффоресценциями на коже;

установлено резкое снижение экскреции мелатонина у лиц пожилого и старческого возраста, которое при наличии зуда усиливается.

Практические результаты исследования:

учет типа нервной системы, вегетативной реактивности и суточной экскреции мелатонина позволил дифференцированно подходить к лечению кожного зуда у пожилых и лиц старческого возраста;

доказана высокая эффективность комплексной терапии кожного зуда у пожилых с включением мелаксена и местного применения физиогеля в сочетании с дифференцированным использованием вегетотропных препаратов;

применение опросника по оценки качества жизни у больных зудом позволило оптимизировать проведение реабилитационных мероприятий, проводить более адекватную коррекцию нарушений, значимо снижающих качество жизни; оценивать эффективность различных форм лечения;

разработанное дифференцированное лечение и профилактические рекомендации способствовали повышению показателей качества жизни больных, сокращению сроков стационарного лечения и снижению экономических затрат, оптимизировать работу ВОП и дерматовенерологов.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, биохимических, функционально-инструментальных, иммуноферментных, генетических и статистических методов, а также достаточным количеством обследованных больных, совершенствованием методов лечения, профилактики и ранней диагностики кожного зуда, обоснованным набором методов статистического анализа, а также их корректным применением; полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что в патогенезе развития кожного зуда лежит устойчивая взаимосвязь дисбаланса вегетативной нервной системы, показателей ацетилирования, снижение уровня мелатонина и изменений физико-химических параметров кожи.

Практическая значимость работы заключается в том, что установленное разнообразие среди пациентов с зудом по генотипу и фенотипу NAT2 с доминированием быстрого N-ацетилирования позволит индивидуализировать и оптимизировать фармакологическую терапию с учетом низкой чувствительности быстрых N-ацетиляторов к побочному действию лекарств и канцерогенов.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по клинико-патогенетическим особенностям течения, лечения и профилактики кожного зуда в условиях наличия коморбидных патологий:

выпущены методические рекомендации: «Способ определения качества жизни у людей старческого и пожилого возраста при зуде», которые внедрены в практическое здравоохранение и учебный процесс (справка Министерства здравоохранения №8Н-р/621 от 2 декабря 2015 года). Данные методические рекомендации обеспечивают удлинение сроков ремиссии и снижение числа госпитализаций, что, в свою очередь, способствует улучшению качества жизни;

полученные результаты применения разработанной схемы лечебных и реабилитационных мероприятий, внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в клиническую практику Ташкентского областного, Маргиланского городского кожно-венерологических диспансеров (заключение Министерства здравоохранения № 8н-г/6 от 12 февраля 2016 года). Внедрение результатов исследования способствовало сокращению количества больных, прошедших повторные курсы лечения на 27,7%, сокращению продолжительности пребывания пациентов в стационаре на 3,2 койко-дня, снижению частоты обращений к врачу почти в 2 раза, а также сокращению расходов на стационарное и амбулаторное лечение, улучшению качества жизни в 1,5 раза.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований прошли апробацию на 3 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 22 научных работ, из них 10 журнальные статьи в научных издательствах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 8 статей опубликованы в республиканских и 2 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы, приложений. Объем диссертации составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и необходимость проведения исследований, охарактеризованы цели и задачи, объект и предмет исследований, указано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты научное и практическое значение полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследований в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Этиопатогенетические факторы кожного зуда у людей пожилого и старческого возраста**», проведен анализ современных данных по геронтологии и гериатрии, этиологии и диагностике кожного зуда, роли ариламин-N-ацетилтрансферазы и мелатонина в развитии патологических состояний у людей пожилого и старческого возраста, а также принципам современного подхода к лечению кожного зуда у пожилых по отечественной и зарубежной литературе.

Во второй главе диссертации, называющейся «**Общая характеристика клинического материала и методов обследования**», описаны материалы и методы исследования. Исследование основано на клинико-инструментальном и лабораторном обследовании 221 больных, которые состояли на учете в центральной поликлинике №2 МСО МЗРУз и получали стационарное лечение, средний возраст пациентов составил - $72,0 \pm 1,14$ лет. Из них у 117 (53%) был кожный зуд с давностью болезни от 6 мес. до 28 лет (основная группа). Контрольную группу составили пациенты без зуда 104 человека (47%). Лица пожилого возраста составили 59,7%, старческого возраста – 36,6%, долгожителей было – 3,6%. Мужчин (115; 52%), женщин (106; 48%).

206 лицам пожилого и старческого возраста проведено КИГ-исследование с вычислением показателей Мо, АМо, ИН1, ИН2 и определением типа ВНС (гиперсимпатикотония, симпатикотония, эйтония и ваготония) и вегетативной реактивности (ВР) (срыв адаптивно-компенсаторных механизмов (АКМ), перенапряжение, напряжение, преобладание симпатикотонии и сохранение АКМ. Спектральный анализ сердечного ритма (Холтерское мониторирование) проводили у 35 пациентов с зудом и 20 в контроле, с вычислением Index of Centralization, $IC \pm (HF+LF)/VLF$ и индекса вагосимпатического взаимодействия LF/HF. Тип нервной системы определяли по методике «Теппинг тест» Ильина Е. П. (1972). Генотип и фенотип ацетилирования исследовали в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ гематологии и переливания крови МЗРУз с помощью системы «SNP-экспресс». Изучение pH, жирности и влажности кожи у 35 больных с зудом (основная группа) и у 30 лиц контрольной группы проводили с использованием анализатора Cosmomed Skin-O-Mate (Германия). Продукцию эпифизарного гормона – мелатонина изучали у 33 больных с зудом (основная группа) и у 27 лиц контроля на основании экскреции с мочой в вечернее (за 1 час до сна) и ночное время, по содержанию его основного метаболита – 6-сульфаоксимелатонина (6-COMT) иммуноферментным методом с помощью

тест-системы «Buhlmann 6-Sulfatoxymelatonin ELISA» (Швейцария).

Лечение проводили в 3 группах: 1 группа (n=20) - традиционное лечение (группа сравнения); 2 группа (n=20) – традиционное лечение + «Physiogel A.I»; 3 группа (n=20) – традиционное лечение + вегетотропные препараты + мелаксен + «Physiogel A.I» (основная группа). Эффективность терапии оценивали по динамике клинических проявлений (снижение интенсивности зуда, регресс вторичных высыпаний на коже), неврологических симптомов и лабораторных показателей.

Статистический анализ полученных результатов проводился методом вариационной статистики. Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента при 95% доверительном интервале ($p<0,05$).

В третьей главе диссертации «**Зуд у лиц пожилого и старческого возраста, особенности коморбидного состояния**» проведен анализ собственных исследований. У пожилых пациентов установлена полиморбидность с двумя и более заболеваниями, чаще желудочно-кишечного тракта, эндокринной и нервной системы, расстройствами питания и нарушения обмена веществ и др. в разных сочетаниях. Частота зуда колебалась от 36,6 до 90,9% при различных нозологиях: при злокачественных новообразованиях - 57,1%, при психических расстройствах - 59,6%, болезнях органов дыхания - 55,4%, гепатобилиарной системы - 55,2%, при заболеваниях кожи в анамнезе - 90,9%.

Среди этиологических факторов зуда кожные причины составляли 17,1%, системные – 43,6%, неврологические – 80,3%, психиатрические – 23,9%, комбинированные – 46,2%, у 6% причины не установлены. Генерализованный зуд отмечался у 61,5% пациентов. Локализованный зуд в области головы был у 7,6%, верхних конечностей – у 5,1%, на лице и голове, в нижних конечностях – 6,8%, в области спины – 12,8%, голеней, спины и живота - у 3,4%, аногенитальной зоны – у 2,6% больных. Зуд слабой интенсивности был у 9,7% больных, средней силы - у 30,8%, сильный зуд - у 37,1% больных, мучительный зуд у 23,1%, нестерпимый - у 40,7%. У 9,4% больных отмечались расчесы кожи соответственно области зуда.

У пациентов с давностью зуда более 5 лет (6,8%) наблюдалась лихенизация (17,9%), гиперпигментации (57,3%), в период обострения экскориации (80,3%), характеризующие интенсивность зуда. У 21,4% больных был постоянный зуд, вне зависимости от времени суток и сезона; у 30,8% больных зуд возникал периодически, у 26,5% - преимущественно вечером, у 11,1% - днем, 10,3% больных отмечали сезонную зависимость зуда.

Сухость кожи наблюдалась у 26,5% больных и не коррелировала с выраженностью вторичных изменений. По результатам себометрии у 100% больных была достоверно снижена секреция кожного сала в области очага поражения, в среднем $1,48\pm0,1$ мкг/см², против $24,4\pm1,2$ мкг/см² на непораженных участках кожи, что было ниже референтных значений здоровой кожи - 55 до 130 мкг/см² и контроля $62,5\pm2,1$ мкг/см².

По данным корнеометрии у людей пожилого и старческого возраста уровень гидратации в очагах поражения был снижен до $15,8\pm1,1$ у.е. и варьировал от 4 до 24 у.е., на непораженной коже - до 32,0 у.е. против 55 у.е. и бо-

лее в норме ($P<0,01$). В контроле показатели корнеометрии у 16,7% были снижены ($49,5\pm0,8$ у.е.), у остальных были в пределах нормы (табл.1).

Таблица 1

Исходные показатели корнеометрии (у.е.)

Группы	Нормальные показатели	Видимо здоровая кожа	Пораженная кожа
Основная группа, n=35	>55	$32,0\pm1,5^*$	$15,8\pm1,1^*$
Контрольная группа, n=30		$68,4\pm0,8$	

Примечание: * - достоверность данных между группами ($P<0,001$).

На интактных участках pH кожи в 42,9% была в пределах 4,5-5,5, у 40% - pH равнялась 5,6 и выше, у 17,1% больных с зудом отмечался сдвиг в кислую сторону. В контрольной группе соотношение составляло соответственно 53,3; 36,7 и 10%. Таким образом, в пожилом и старческом возрасте синтез собственных эпидермальных липидов нарушен, следствием чего является дегидратация кожных покровов.

Исходя из вышеприведенного, можно заключить, что среди всех обследованных больных с зудом установлены те или иные коморбидные состояния, в частности в 80,3% случаях в этиологии зуда установлены неврологические причины. Большинство пациентов жаловались на сильный, нестерпимый и мучительный зуд (59,8%). На основании корреляционного анализа установлено, что тяжесть зуда не всегда связана с тяжестью соматических патологий. Патологические изменения кожи больных зудом, указывают на чрезмерную сухость и практически полное отсутствие секрета сальных желез на поверхности очага поражения, что сопровождалось разной выраженности экскориаций и шелушения.

В четвертой главе диссертации «**Типологические, молекулярно-генетические и биохимические особенности нервной системы у пациентов с кожным зудом**» проанализированы данные определения типа нервной системы. Выраженность силы процессов возбуждения НС изучали у 221 больных.

Слабый тип нервной системы среди пациентов основной группы с зудом (n=117) отмечался у 76 (64,9%), средний – у 16 (13,7%), сильный – у 25 (21,4%). В контрольной группе (n=104) слабый у 52 больных (50%), средний – у 31 (29,8%), сильный – у 21 (20,2%) (рис. 1).

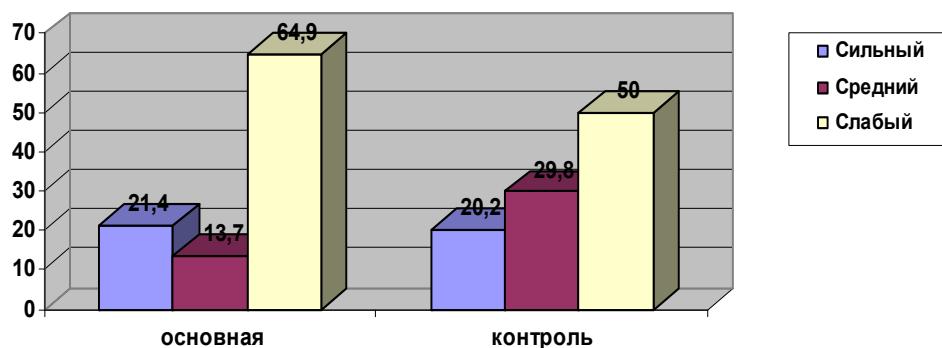


Рис.1. Выраженность силы процессов возбуждения нервной системы у больных кожным зудом и лиц без зуда (%).

Таким образом, у пожилых пациентов с кожным зудом преобладали слабые процессы возбуждения в ЦНС, при которых отмечалось более вялое течение заболевания с обострениями чаще в зимнее время. При сильном типе нервной системы рецидивы чаще возникали весной, а при среднем - летом. Тяжелое течение кожного зуда чаще встречалось у больных с сильным типом нервной системы, при среднем типе наблюдался локализованный зуд и благоприятное течение.

Сравнительный анализ показателей КИГ показал тенденцию к снижению значений Мо и вариационного размаха (ΔX) у пациентов основной группы ($n=104$), по сравнению с контролем ($n=102$) (табл.2). Статистически достоверно повышались показатели АМо и вегетативной реактивности ($p<0,001$), более выраженные в зрелом возрасте, чем у пожилых (табл. 2). В контроле гиперсимпатикотония была у 56,7%, симпатикотония – у 23,3%, эйтотония у 13,3%, ваготония - у 6,7%. Среди пациентов с зудом число гиперсимпатикотоников возросло в 1,32 раза (74,6%), в том числе у 18,2% пациентов отмечалась выраженная гиперсимпатикотония.

Таблица 2

Показатели КИГ, $M \pm m$

Показатели	Контрольная группа, $n=102$	Основная группа, $n=104$
Мо, сек	$0,857 \pm 0,023$	$0,832 \pm 0,017$
АМо, %	$40,03 \pm 2,86$	$41,75 \pm 1,91$
ΔX , сек	$0,148 \pm 0,026$	$0,137 \pm 0,023$
ИН1, усл.ед.	$296,63 \pm 22,66$	$382,07 \pm 31,32^*$
ВР	$2,63 \pm 0,41$	$1,52 \pm 0,15^*$

Примечание: * - достоверность различий между группами ($P<0,05$).

Пациенты с симпатикотонией и эйтотонией встречались в 2,14 и 1,82 раза реже, чем в группе сравнения (10,9 и 7,3%, соответственно), ваготоников было 7,3%. Гиперсимпатикотония чаще встречалась в пожилом (72,7%) и в старческом возрасте (54,5%), в сочетании с коморбидной патологией (гипертоническая болезнь и атеросклероз и др.), выявлены перенапряжение (46,7%) и напряжение (23,3%) АКМ. Установлено увеличение числа больных с дисфункцией обоих отделов ВНС, среди них резкое снижение АКМ (срыв) было выявлено у 27,4%, перенапряжение АКМ - у 65,4% обследованных.

Интенсивность и тяжесть зуда зависела от состояния ВНС и ВР. У пациентов с зудом было установлено два основных типа ВР: гипер- и асимпатическая - 58 и 33%, соответственно. Нормальная реактивность отмечалась в 9% случаев. В группе сравнения они выявлены у 47; 28 и 25%, соответственно. При тяжелом течении болезни с нестерпимым зудом и частыми рецидивами чаще отмечалась асимпатикотония и срыв АКМ (40,3%), а также гиперсимпатикотония и напряжение АКМ (45%). Лица пожилого и старческого возраста с симпатикотоническим исходным вегетативным тонусом представляют собой группу риска, т.к. дальнейшее напряжение АКМ приводит к их срыву (асимпатикотония). При этом типе реактивности распространенный процесс был на 22,3% ($P<0,01$), чаще чем у нормотоников и на 14,8% ($P<0,01$) чаще, чем у симпатикотоников. При исходной ваготонии и нормальной ВР, а также при исходной симпатикотонии, но с сохраненной ВР, заболевание протекало более доброкаче-

ственno и лучше поддавалось традиционной терапии. Полученные результаты и закономерности были использованы при разработке способа прогнозирования тяжести зуда и ведения больных на основании балльной оценки полученных значений КИГ.

Таким образом, показатели КИГ являются наиболее информативными в оценке регуляторной функции ВНС, изменения которой позволяют прогнозировать тяжесть зуда и выбрать адекватную терапию.

Вариабельность сердечного ритма изучали у 35 пациентов с зудом и 20 лиц контроля. У большинства обследованных (60%) была констатирована относительная симпатикотония, у 33,3% - уравновешенный баланс отделов ВНС, у 6,7% - ваготония (табл. 3). Так, показатели LF в основной группе были в 1,2 раза выше, чем в группе сравнения и составили $1689,2 \pm 105,4$. Показатели HF также статистически значимо повышались, причем более выражено (в 1,8, $P < 0,001$) и составляли $3439,7 \pm 265,5$. Полученные данные отразились на соотношение LF/HF: в основной группе оно статистически значимо возросло в 1,8 раза ($P < 0,001$) и составил $2,3 \pm 0,14$, при значении данного показателя в группе сравнения $1,28 \pm 0,16$. При анализе показателей симпатико-парасимпатического баланса установлено: у пациентов с зудом в 55% случаях встречался симпатико-парасимпатический дисбаланс, тогда как в контроле у 40% ($P < 0,05$), т.е. кожный зуд, в основном развивается при симпатико-парасимпатическом дисбалансе.

Таблица 3

Вариабельность сердечного ритма у обследованных пациентов

Параметры	Основная группа, $n=35$	Группа сравнения, $n=20$
LF	$1689,2 \pm 105,4$	$1447,7 \pm 36,0$
HF	$3439,7 \pm 265,5^*$	$1862,0 \pm 55,5$
LF/HF	$2,3 \pm 0,14^*$	$1,28 \pm 0,16$

Примечание: * - различия между показателями сравниваемых групп достоверны, $P < 0,001$.

Следующим этапом нашего исследования было определение генотипов ацетилирования. Установлено, что в контрольной группе преобладали генотипы ацетилирования NAT2*4, NAT2*5, NAT2*6 и NAT2*7, из которых только первый ген проявлял быстрый фенотип ацетилирования. У больных с кожным зудом наблюдалось некоторое возрастание генотипов NAT2*5, NAT2*12 и NAT2*13, на фоне уменьшения NAT2*7. Поскольку генотипы NAT2*12 и NAT2*13 проявляют быстрый фенотип ацетилирования можно сказать, что развитие кожного зуда вероятно связано с усилением процессов ацетилирования. Быстрый фенотип ацетилирования отмечался у 54% в контрольной и у 63,5% в основной группах, медленный тип был у 38 и 30,8%, промежуточный - у 8 и 5,8% соответственно.

Распределения генотипов в исследованных выборках для данного ДНК-маркера находились в равновесии Харди-Вайнберга (РХВ). Полиморфизм rs1799929 гена NAT2 в изученных группах больных и контроля, характеризовался очень низкой частотой функционально неблагоприятного генотипа 481T/T. В исследуемой группе больных наблюдалась тенденция к незначительному увеличению наблюдаемой частоты данного генотипа, по сравнению с ожидаемыми значениями. В популяционной группе, несмотря на отчетливые

различия ожидаемой и наблюдаемой частоты неблагоприятного генотипа 481T/T, различия были недостоверны. В группе больных наблюдаемая частота нормального генотипа C/C была недостоверно выше, чем теоретическая. Для гетерозиготного генотипа C/T выявлен не очень высокий уровень теоретической гетерозиготности, а наблюдаемая частота данного генотипа в группе контроля недостоверно выше, чем ожидаемая.

При сравнении различий между теоретической и фактической частотами гетерозиготности в исследованной группе больных выявлено, что данный маркер имеет не очень высокий индекс гетерозиготного дефицита ($D \pm 0.06$), за счет избытка гомозигот. Однако, уровень наблюдаемой гетерозиготности данного полиморфизма в группе контроля был выше чем ожидаемого ($D \pm 0.2$), что свидетельствует о более высоких частотах, наблюдаемых гетерозигот, а не вычисленных теоретически гетерозигот. При анализе распределения частоты аллелей и генотипов в группе больных и контроля не было выявлено статистически значимых отличий. Частота гомозигот дикого типа - 481C/C гена NAT2 у здоровых доноров была незначительно выше, чем у больных, а частота гомозигот мутантного аллеля 481T/T, напротив, была недостоверно выше у больных по сравнению со значением контрольной группы.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1799929 гена NAT2, соответствует РХВ. Исследованные группы больных с зудом и контроля характеризовались средним уровнем гетерозиготности и генетической изменчивости. Был получен относительно не очень высокий уровень гетерозиготность (H_{exp} и H_{obs}) данного полиморфизма, что возможно, связано, с относительной «молодостью» данного полиморфизма. В результате проведенной работы не обнаружена ассоциация полиморфизма rs1799929 гена NAT2c развитием зуда, однако отмечено возрастание частоты функционально неблагоприятного генотипа 481T/T среди больных хроническим зудом.

Установлено выраженное увеличение частоты гетерозиготного генотипа A/G (47,8 против 23,1 в контроле), а также повышение частоты мутантного гомозиготного генотипа G/G (4,4 против 0,0 в контроле) у пациентов с кожным зудом. Если у пациентов с кожным зудом отмечается незначительное повышение частоты распределения гетерозиготного генотипа G/A N-ацетилтрансферазы 2 (590G>A Arg197Gln NAT 2) rs1799930 при полном отсутствии гомозиготного генотипа, то для гена Glu286Glu G857A NAT 2 rs179993 - значительное снижение частоты распределения гетерозиготного генотипа G/A и полное отсутствие гомозиготного генотипа A/A (табл. 4).

Таблица 4
Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма гена N-ацетилтрансферазы 2 (Glu286Glu G857A NAT 2; rs179993)

Группа	n	Частота распределения аллелей				Частота распределения генотипов			
		G		A		G/G		G/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа	20	35	87.5	5	12.5	15	75.0	5	25.0
Контрольная группа	13	20	76.9	6	23.1	7	53.8	6	46.2
								0	0.0

У пациентов пожилого возраста с кожным зудом отмечено значительное возрастание частоты функционально-неблагоприятного генотипа 481T/T (rs1799929) и 803G/G (rs1208), а также увеличение частоты распределения гетерозиготных генотипов 803A/G (rs1208) и 590 G/A по сравнению с популяционной группой. Полученные результаты позволяют сделать заключение о возможной ассоциации неблагоприятных гомозиготных и граничных гетерозиготных генотипов указанных генов в формировании типа ацетилирования и предрасположенности к развитию кожного зуда. Интересно, что при сильном типе нервной системы у пожилых больных с кожным зудом определяется в 100% случаях быстрый фенотип; при слабом типе – медленный; промежуточный фенотип – только у пациентов со средней силой нервной системы (рис. 2).

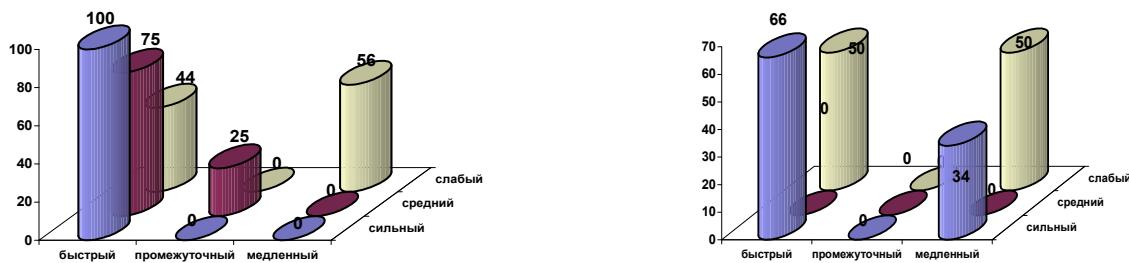


Рис. 2. Соотношение фенотипов ацетилирования у больных кожным зудом и лиц без зуда в зависимости от выраженности силы процессов возбуждения нервной системы

При анализе экскреции основного метаболита МТ - 6-СОМТ отмечено достоверное его снижение с возрастом (табл. 5).

Таблица 5

Экскреция 6-СОМТ в обследованных группах (нг/час), $M \pm m$

Возраст (года)	Основная группа, $n=33$	Группа сравнения, $n=27$
60-75 лет	$565 \pm 32^*$	735 ± 56
75-90 лет	$365 \pm 34^{*,a}$	505 ± 44^a
свыше 90 лет	$130 \pm 13^{*,a,b}$	$398 \pm 35^{a,b}$

Примечание: *- различия между основной группой и группой сравнения достоверны; а – различия достоверны по отношению к значениям пожилых; б – различия достоверны по отношению к значениям старческого возраста ($P<0,05$).

У больных пожилого, старческого возраста и долгожителей экскреция 6-СОМТ статистически значимо снизилась в 1,3 ($P<0,05$); 1,38 ($P<0,05$) и 3,06 ($P<0,001$) раза. В старческом возрасте экскреция снижалась в 1,55 раза относительно значений лиц пожилого возраста, у долгожителей – в 4,35 и 2,81 раза ниже, чем в пожилом и старческом возрасте. Такая тенденция более выражена у больных, чем в контроле.

Оказалось, что чем интенсивнее зуд, тем ниже уровень мелатонина в моче. Так, при сильном и нестерпимом зуде он снижался в 3,9 раз (128±10 нг/час; $P<0,05$), при слабом зуде составлял 496±28 нг/час, при среднем-321±18 нг/час. Корреляционный анализ также показал сильную обратную связь между выра-

женностью зуда и показателями 6-СОМТ в моче ($r = -0,869$). Выявлена статистически значимая корреляция между уровнем экскреции 6-СОМТ и силой процессов возбуждения: при слабой степени уровень МТ был выше, чем у пациентов с сильной степенью степени ($p < 0,05$). Выявлена достоверная отрицательная корреляция между симпатико-парасимпатическим дисбалансом и продукцией МТ, которая сопровождалась повышением уровня экскреции 6-СОМТ у большинства обследованных больных с зудом с уравновешенным балансом (МТ $543,6 \pm 59,0$ нг/час) по сравнению с пациентами с симпатико-парасимпатическим дисбалансом (МТ $355,8 \pm 53,8$ нг/час) ($p < 0,05$). Темпы снижения секреции МТ у больных с зудом были более выражены по сравнению с контролем. Возможно, что увеличение в старости доли синтезируемого МТ, является эндогенным провокаторным фактором, снижающим риск возникновения зуда и нарушений вегетативного статуса у людей пожилого и старческого возраста.

В пятой главе диссертации «**Эффективность дифференцированной терапии и реабилитационных мероприятий на основе анализа результатов**» представлены результаты дифференцированного лечения пациентов пожилого и старческого возраста с зудом: наряду с традиционным лечением были добавлены мелаксен по 1/2-1 таб. 1 раз/сут за 30-40 мин перед сном и вегетотропные препараты – аспаркам – при симпатикотонии по 1 таб х 2-3 р/д, витакальций – при парасимпатикотонии по 1 таб х 1 р/д в течение 1 месяца. Для физиологического восстановления кожи применяли Physiogel A.I.

Положительная динамика клинических симптомов отмечалась во всех сравниваемых терапевтических группах. Уменьшение интенсивности зуда начиналось на 3-4 день лечения, полный регресс отмечался на 6-7 день у 31,7%, у 45% - к 10-12 дню, в остальных случаях регресс отмечался к 15-16 дню. Индекс зуда в процессе лечения в 1 группе снизился на 20% от исходного и составлял $2,8 \pm 1,1$ балла, во 2 группе $-0,8 \pm 0,1$ балла (против $-6,3 \pm 0,4$ балла в начале), ($p < 0,001$). В 3 группе отмечался полный регресс зуда со снижением индекса с $6,1 \pm 0,3$ баллов до 0 баллов. В 3 группе наблюдался наиболее высокий результат - клиническое выздоровление было у 92,6%, клиническое улучшение - у 7,4%. При традиционной терапии симптомы заболевания в разной степени выраженности сохранялись у 48% больных, а при включении в комплекс лечения Physiogel A.I у 29% больных.

Кожный зуд оказывает негативное влияние на качество жизни (КЖ). В процессе лечения у пациентов 3 группы наблюдалось улучшение КЖ, на 56% ($105,1 \pm 1,4$ балла против $55,5 \pm 1,1$ баллов до лечения), во 2 группе - на 37% ($90,4 \pm 1,2$ балла против $55,2 \pm 1,2$ баллов в начале). При традиционной терапии эффект был минимальным: показатели КЖ улучшились на 26% по сравнению с исходными $54,9 \pm 1,5$ баллами, результаты в группах сравнения достоверно отличались от традиционного лечения, ($P < 0,001$). В процессе лечения повышалось содержание мелатонина, особенно в 3-й группах в 2,6 раза. По данным КИГ, у пациентов 2-й и 3-й группы наблюдается повышение его резервов, что проявляется в устраниении явлений ваготонии и гиперсимпатикотонии. Экономическая эффективность предложенного способа заключалась в сокращении количества курсов лечения в год. Так, при традиционной терапии количество рецидивов и курсов лечения составило в среднем $2,6 \pm 0,05$ раз, затраты на лечения - 820000

сумов в год при стационарном и 216000 сумов- при амбулаторном. При предлагаемой комплексной терапии количество курсов лечения снизилось до $1,8 \pm 0,05$ в год, их стоимость в среднем на каждого больного составила 425000 сумов в год при стационарном и 165000 сумов в год - при амбулаторном лечении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У пациентов старших возрастных групп с высокой частотой наблюдаются психосоматические заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной системы в различных сочетаниях. У 52,9% пациентов на фоне полиморбидности отмечается хронический зуд, преимущественно (80,3%) неврогенный, в том числе - «сильный», «нестерпимый» и «мучительный» в 59,8%, что приводит к достоверному снижению качества жизни. Характерна дегидратация кожи на фоне снижения секреции кожного сала и ощелачивания в очагах поражения и на видимо здоровых участках, выраженность которых пропорциональна интенсивности зуда.

2. У больных с кожным зудом изменения процессов вегетативной адаптации чаще характеризуются как «перенапряжение» и «срыв», а дисбаланс вегетативной реактивности выражается в истощении симпатико-адреналовой активности. У 55% больных пожилого и старческого возраста соотношение LF/HF смещено в сторону относительного преобладания низкочастотного компонента.

3. У пациентов старших возрастных групп с кожным зудом наблюдается выраженное снижение содержания синтезируемого мелатонина до 185 нг/час, что расценивается как эндогенный протекторный фактор, способствующий возникновению зуда и нарушений вегетативного статуса у людей пожилого и старческого возраста.

4. У лиц пожилого и старческого возраста с кожным зудом частота выявление гетерозиготных и мутантных аллелей гена NAT2 возрастает по сравнению с популяционными показателями, что можно расценивать как пруригенный фактор. Быстрый фенотип определяется у 100% больных с сильным типом нервной системы, медленный - при слабом типе. Промежуточный фенотип отмечается при средней силе нервной системы, его частота увеличивается с возрастом, что следует учитывать в режиме лечения.

5. Дифференцированная вегетотропная терапия в комплексе с приемом мелаксена и наружным применением «Physiogel A.I» у пациентов старшего возраста с кожным зудом и коморбидными состояниями способствует повышению эффективности терапии. Это выражается в успешной динамике клинических симптомов зуда, повышении резервов вегетативной нервной системы, увеличении содержания мелатонина и нормализации pH кожи.

6. Разработанная схема комплексной терапии значимо повышает качество жизни, способствуя более быстрому улучшению самочувствия пациентов, сокращая сроки госпитализации и частоту рецидивов заболевания, что значительно уменьшает экономические затраты на стационарное и амбулаторное лечение.

SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.29.01
AWARD SCIENTIFIC DEGREE AT
TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

IBRAGIMOVA NARGIZA SAYFUTDINOVNA

CLINICAL PATHOGENETIC PECULIARITIES OF COURSE, TREATMENT AND PREVENTION OF SKIN ITCHING IN THE CONDITION OF THE PRESENCE OF COMORBID PATHOLOGIES

14.00.11 - Dermatology and venereology

DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCES

TASHKENT – 2018

The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.2.PhD/Tib167

The doctoral dissertation has been carried out at Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is posted in two (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of the Scientific Council www.tashpmi.uz and on the website of “ZiyoNet” information and education portal at www.ziyonet.uz.

Scientific leader: **Sadikov Abdushukur Abdujamilevich**
Doctor of Medicine sciences, dosent

Official opponents **Khaitov Kakhramon Najmitdinovich**
Doctor of Medicine sciences, professor

Khadjimetov Abdugafur Akhatovich
Doctor of Biological sciences, professor

The leading organization: **Peoples' Friendship University of Russia**

Defence of the dissertation will be held on « ____ » ____ 2018, at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.29.01. at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: Bogishamol str. 223, Yunusobod district, 100140 Tashkent. Tel./Fax: (99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz)

The doctoral dissertation has been registered at Information Resource Center of Tashkent pediatric medical institute under № ____ (Address: 100140, 223 Bogishamol street, Tashkent, tel./fax: (99871)-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

The abstract of the dissertation is distributed on «____» _____ 2018
(Registry record No _____ dated «____» _____ 2018)

A. V. Alimov
Chairman of the scientific council for awarding
of the scientific degrees, MD, professor

E. A. Shamansurova
Scientific secretary of the scientific council for awarding
of the scientific degrees, MD, professor

D.I. Ahmedova
Chairman of the scientific seminar under scientific
council for awarding the scientific degrees, MD, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The actuality and relevance of the dissertation topic's theme. According to the World Health Organization (WHO), the prevalence of pruritus among the elderly persons reaches 60% and is accompanied by a decrease in the quality of life and social maladjustment. The improvement of therapy and prevention of chronic pruritus is an actual interdisciplinary medical and social problem, due to the uncertainty of the etiology and pathogenesis, the high prevalence, severe and persistent course of the disease, which is most difficult to treat in patients of the older age group.

The aim of the research work: the development of the treatment methods of skin itching in elderly and old age patients with taking into account the age, metabolic changes and concomitant diseases.

The object of the research work: elderly and old age patients - 221, 117 of them with pruritus, who were on dispensary observation in the Central Polyclinic № 2 of the Medical Prophylactic Association of the Ministry of Health.

The scientific novelty of the research work is as follows: the role of the imbalance of the sympathetic and parasympathetic nervous system, the change in vegetative adaptation and vegetative reactivity with the depletion of sympathetic-adrenal activity in the development of skin itching in elderly and old people were proven; the predominance of NAT2*5, NAT2*12 acetylation genotypes and NAT2*13, determining a rapid phenotype of acetylation, a decrease of NAT2*7 in patients with pruritus is established; the relationship between the phenotype of acetylation and the type of the nervous system is established: a fast phenotype is recorded in the strong type of nervous system, in the weak type of nervous system - a slow phenotype of acetylation, an intermediate phenotype was determined only in patients with the median nervous system; the relationship between changes in the physicochemical parameters of affected skin - dehydration, xerosis, hypo-secretion of sebum, pH, with the intensity of pruritus and secondary efflorescence on the skin is proven; a sharp decrease of excretion of melatonin in elderly and old people has been established, which is worse in the presence of itching.

The practical results of the work. The dissertation research is as follows: registration of the type of nervous system, vegetative reactivity and daily excretion of melatonin allowed to differentially approaching to the treatment of pruritus in elderly and old people;

the high efficiency of complex treatment of skin pruritus in the elderly with the inclusion of melaxen and local administration of physiogel in combination with differentiated use of vegetotropic drugs has been proved; the use of the questionnaire on assessing the quality of life in patients with pruritus allowed to optimize the carrying out of rehabilitation measures, to conduct more adequate correction of disorders which significantly reduce the quality of life; to evaluate the effectiveness of various forms of treatment;

developed differentiated treatment and preventive recommendations contributed to improving the quality of life of patients, reducing the duration of inpatient treatment and reducing economic costs, to optimize the work of GP and dermatovenerologists.

Implementation of the research results. Based on the results of clinical studies on the clinical and pathogenetic features of the course, treatment and prevention of skin

itching in the presence of comorbid pathologies:

methodical recommendations were issued: "The method of determining the quality of life in people of senile and advanced age with itching", which are available in practical public health and educational process (certificate of the Ministry of Health No. 8H-p/621 dated December 2, 2015). These methodological recommendations for the extension of the period of remission and the reduction in the number of hospitalizations, which, in turn, contributes to the improvement of the quality of life;

the results of the application of the developed scheme of medical and rehabilitation measures are introduced into practical health care, including the clinical practice of the Tashkent Regional and Margilan City Dermatovenerological Dispensaries (Conclusion of the Ministry of Health No. 8H-g/6 dated February 12, 2016). The introduction of the results of the study, which helps to reduce the number of patients who have undergone repeated courses of treatment by 27,7%, to decrease the lengthy-physical stay in the hospital by 3,2 bed-days, to decline the frequency of visits to the doctor almost 2 times, as well as to drop the cost of inpatient and outpatient treatment and to improve the quality of life by 1,5 times.

The outline of the thesis. Patients older age groups with a high rate observed psychosomatic diseases of the cardiovascular, endocrine, nervous system in various combinations. On the polymorbidity background 52.9% of patients had chronic itching, mostly (80.3%) neurogenic, including "strong", "intolerable" and "agonizing" in 59.8%, resulting in a significant reduction quality of life. It's characterized by skin dehydration against the background of a decrease in sebum secretion and alkalization in lesions and visible healthy areas, the severity of which is proportional to the intensity of itching. As for patients with skin itching, the changes in the processes of vegetative adaptation are often characterized by "overstrain" and "breakdown", and the imbalance of vegetative reactivity is expressed in the depletion of sympathetic-adrenal activity. 55% of elderly and senile patients have LF/HF ratio shifted to relative predominance of the low-frequency component. Patients of older age groups with skin pruritus have pronounced decrease in the content of synthesized melatonin till 185 ng/h, which is regarded as an endogenous protective factor contributing to the formation of pruritus and vegetative status disorders that elderly and senile people have. Elderly and senile patients with pruritic itching have such frequency of detection of heterozygous and mutant alleles of the NAT2 gene increases in comparison with the population indices, which can be regarded as a pruritogenic factor. 100% of patients with a strong type of nervous system have rapid phenotype and patients with a weak type of nervous system have slow one. An intermediate phenotype recorded at patients with average strength of the nervous system and its frequency increases with age, which should be taken into account during the treatment. Differentiated vegetative therapy in combination with ingestion of melaxen and external usage of "Physiogel A.I" by elderly patients with skin pruritus and comorbid conditions helps to increase the effectiveness of therapy. This is reflected in the successful dynamics of the clinical symptoms of pruritus, increased reserves of the autonomic nervous system, increased melatonin content and normalization of skin pH. The invented regimen of complex therapy significantly improves the quality of life, contributing to a faster improvement in the well-being of patients, reducing hospitalization and the frequency of recurrence of the disease, which significantly reduces the economic costs of inpatient and outpatient treatment.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Ибрагимова Н.С., Садыков А.А. Некоторые вопросы развития кожного зуда у лиц пожилого и старческого возраста на современном этапе // Центрально-азиатский научно-практический журнал «Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья».-Ташкент.- 2013.- №4.- с.97-98. (14.00.00., № 14).
2. Ибрагимова Н.С., Садыков А.А. Современные представления о кожном зуде. Сообщение 1. // Центрально-азиатский научно-практический журнал «Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья».-Ташкент.- 2013.- №4.- с. 107-110. (14.00.00., № 14).
3. Ибрагимова Н.С., Садыков А.А., Бекмуратова Э.И., Имамов О.С., Якубов Р.Р. Новые возможности определения вегетативной реактивности у больных кожным зудом и зудящими дерматозами методом кардиоинтервалографии // Центрально-азиатский научно-практический журнал «Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья».- Ташкент.- 2014.- №2.-с. 52-55. (14.00.00., № 14).
4. Ибрагимова Н.С., Садиков А.А., Юлдашев А.А. Зуд при коморбидных состояниях //Научно-практический журнал “Дерматовенерология и эстетическая медицина”.- Т.- 2015. – 1.- стр 29-33. (14.00.00., № 1).
5. Ибрагимова Н.С., Имамов О.С., Кузиев М. Состояние вегетативной нервной системы и вегетативной реактивности у больных с зудом в пожилом и старческом возрасте // Научно-практический журнал “Дерматовенерология и эстетическая медицина”.- Т.- 2015. – 1.- с. 42-45. (14.00.00., № 1).
6. Ibragimova N.S. Effect of the type of vegetative nerve system on the quality of life of the patients with itching in old and senile age // European science review. - Austria, Vienna, 2015. – N11-12.-р. 88-89. (14.00.00., № 19).
7. Ибрагимова Н.С. Характерные особенности влияния зуда на качество жизни лиц пожилого и старческого возраста и ведение данной категории больных//Медицинский журнал Узбекистана.-Т.-2016.-№3.-с.22-25(14.00.00., № 8).
8. Ибрагимова Н.С., Каримов Х.Я., Садиков А.А., Бобоев К.Т. Анализ ассоциации полиморфизма 481C/T гена NAT2 с развитием кожного зуда //Научно-практический журнал “Дерматовенерология и эстетическая медицина”.- Т.- 2016. – 2.- с. 50-53. (14.00.00., № 1).
9. Ибрагимова Н.С. Тип нервной системы и вегетативная реактивность у лиц пожилого и старческого возраста с кожным зудом // Научно-практический рецензируемый журнал “Медицина”.-М.- 2016.-№3 (94).- с.66-69. (14.00.00., № 76).
10. Ибрагимова Н.С. Сравнительное изучение полиморфизма гена NAT2 и типа нервной системы у больных с кожным зудом // Инфекция, иммунология и фармакология.- 2016.-Т.-№6.-С.134-138. (14.00.00., № 15)

II бўлим (II часть; II part)

11. Ibragimova N.S., Sadykov A.A., Imamov O.S. Somatoform pruritus in elderly age and senility // Austrian Journal of Technical and Natural Sciences.- 2014. № 7-8. - p.42-44
12. Ibragimova N.S., Sadykov A.A. Bekmuratova E.I. Etiopathogenetic aspects of the skin itch at persons of advanced and senile age // Центрально-азиатский научно-практический журнал «Новости дерматовенерологии и ре-продуктивного здоровья». -Ташкент.- 2013.- №4.-с. 24-25
13. Ибрагимова Н.С. Взаимосвязь качества жизни и вегетативной нервной системы у больных зудом в пожилом и старческом возрасте // Материалы XI международной научно-практической конференции «Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия». - Новосибирск.-2015.-4(11).- стр 32-36
14. Ибрагимова Н.С., Садыков А.А Частота встречаемости кожного зуда у лиц пожилого и старческого возраста // Материалы VI съезда дерматовенерологов и косметологов Республики Узбекистан.- Ташкент.-2012.- с. 99-100
15. Ibragimova N.S., Karimova M.K. Pruritus in elderly and senile patients : frequency and causes of disease //Materials of the III scientific-practical conference «Young scientist day. Topical issues in medicine». - Tashkent.-16 april.- 2014.- P.-258-259
16. Ibragimova N.S. Features of cardiointervalography indicators in patients with itching in the elderly and old age. // 1-международный конгресс «Актуальные проблемы эстетической медицины и дерматологии»-2016.- с.120-121
17. Ибрагимова Н.С., Садиков А.А. Способ определения качества жизни у людей старческого и пожилого возраста при зуде: методические рекомендации. – Ташкент, 2015. – 21 с.
18. Ибрагимова Н.С., Садиков А.А. Способ прогнозирования тяжести зуда в зависимости от ВНС». // ЭҲМ учун дастур гувоҳномаси № DGU 03161
19. Ibragimova N.S. The role of the NAT2 gene polymorphism in the development of pruritus in elderly persons //International medical conference “Phoenix-2017”-Идиya, Mangalore- oral presentation
20. Ibragimova N.S. Functional state of the skin in senile pruritus //International medical conference “Phoenix-2017”-Идиya, Mangalore-Р. 132
21. Ибрагимова Н.С. Взаимосвязь уровня мелатонина и вегетативного статуса у больных с кожным зудом в пожилом и старческом возрасте //Материалы VII съезда дерматовенерологов Республики Узбекистан. -Ташкент.-2017.-с.-28
22. Ибрагимова Н.С. Показатели мелатонина у больных с кожным зудом в пожилом и старческом возрасте // Материалы VII съезда дерматовенерологов Республики Узбекистан. - Ташкент-2017.-с.-28

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси Ахборотномаси» журнали
тахририятида таҳрирдан ўтказилди.
(26.02.2018)

Босишга руҳсат этилди: 20.04.2018 йил.
Бичими 84x60 $1/16$ “Times New Roman” гарнитураси рақами босма усулда босилди.
Шартли босма табоби 3. Адади 100. Буюртма № 9.

“ЎзР Фанлар академияси Асосий кутубхонаси” босмахонасида чоп этилди.
100170, Тошкент, Зиёлилар кўчаси, 13-уй