O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI

Aliyev A. Sh., Muhamedov B. I., Ayupova Sh.

DERMATOVENEROLOGIYA
(PUFAKLI DERMATOZLAR: PATOGENEZ, DIAGNOSTIKA VA TERAPIYANING ZAMONAVIY JIHATLARI)

O'quv qo'llanma

Magistrlar va klinik ordinatorlar uchun

Bilim sohasi: 900 000 — Sog'liqni saqlash va ijtimoiy ta'minot
Ta'lim sohasi: 910 000 — Sog'liqni saqlash
Tayyorlov yo'nalishi: 60910200 — Davolash ishi
Mutaxassislik: 70910208 — Dermatovenerologiya

TOSHKENT — 2026

UDK: 616.5-002.828-07-08
«Pufakli dermatozlar: patogenez, diagnostika va terapiyaning zamonaviy jihatlari» o'quv qo'llanmasi «Dermatovenerologiya» mutaxassisligi bo'yicha ta'lim olayotgan magistrlar va klinik ordinatorlar uchun mo'ljallangan. — Toshkent: TDTU — 2026.
Tuzuvchilar:
Aliyev A. Sh. — Toshkent davlat tibbiyot universiteti, 1-Dermatovenerologiya va Kosmetologiya kafedrasi katta o'qituvchisi, PhD; Muhamedov B. I. — Toshkent davlat tibbiyot universiteti, 2-Dermatovenerologiya va Kosmetologiya kafedrasi dotsenti, tibbiyot fanlari doktori; Ayupova Sh. — Toshkent davlat tibbiyot universiteti, 2-Dermatovenerologiya va Kosmetologiya kafedrasi assistenti.
Taqrizchilar:
1. Pyagay G. B. — Toshkent davlat tibbiyot universiteti, 2-Dermatovenerologiya va Kosmetologiya kafedrasi professori, tibbiyot fanlari doktori.
2. Yusupova Sh. A. — Urganch davlat tibbiyot instituti, Ichki kasalliklar va Dermatovenerologiya kafedrasi dotsenti, PhD.
«Pufakli dermatozlar: patogenez, diagnostika va terapiyaning zamonaviy jihatlari» o'quv qo'llanmasi magistrlar, klinik ordinatorlar va dermatovenerolog shifokorlar uchun mo'ljallangan. Nashrda pufak hosil bo'lishining anatomik-gistologik asoslari, akantolitik va subepidermal dermatozlarning immunopatogenezi, autoimmun, irsiy, infeksion va toksik-allergik shakllarning tasnifi haqidagi zamonaviy tasavvurlar tizimlashtirilgan. Klinik xususiyatlar, laborator va immunomorfologik diagnostika usullari (PIF, IFA), shuningdek glyukokortikosteroidlar, immunosupressiv va biologik preparatlarni o'z ichiga olgan zamonaviy terapiya prinsiplari batafsil ko'rib chiqilgan. Qo'llanma shifokorning amaliy faoliyatida pufakli dermatozlarni diagnostika qilish va davolashga klinik fikrlash hamda algoritmik yondashuvni shakllantirishga qaratilgan.

Qisqartmalar ro'yxati

ALT — alaninaminotransferaza
AST — aspartataminotransferaza
APBD — autoimmun pufakli dermatozlar
BP180 (BPAG2) — XVII tip kollagen, bulloz pemfigoid antigeni
BP230 (BPAG1) — gemidesmosomalarning hujayra ichi oqsili
C3 — komplementning 3-komponenti
CADR — cutaneous adverse drug reactions (dorivor teri reaksiyalari)
DEJ — dermoepidermal junction (dermoepidermal birikma)
DSG1 — desmoglein 1
DSG3 — desmoglein 3
DSC1–3 — desmokollinlar 1–3
ELISA (IFA) — immunofermentli tahlil
Fcα — IgG Fc-fragmentiga retseptor
FDE — fiksatsiyalangan dorivor eritema
GKS — glyukokortikosteroidlar
HLA — human leukocyte antigen (gistomoslikning bosh kompleksi)
IgA — A sinf immunoglobulini
IgG — G sinf immunoglobulini
IL — interleykin
IPP — proton pompasi ingibitorlari
MAPK — mitogen-activated protein kinase
MPE — makulo-papulyoz dorivor toshma
NC16A — XVII tip kollagenning immunodominant domeni
PIF — to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya
SCAR — severe cutaneous adverse reactions
SJS — Stivens–Jonson sindromi
TEN — toksik epidermal nekroliz (Layell sindromi)
Tfh — T-follikulyar xelperlar
Th1 / Th2 — 1- va 2-tip T-xelperlari
TNF-α — o'sma nekrozi omili α
TPMT — tiopurin-metiltransferaza

MUNDARIJA

Qisqartmalar ro‘yxati 4
Kirish 7
1-BOB. Pufakli dermatozlarning anatomo-gistologik asoslari 8
1.1. Epidermisning hujayralararo kontaktlari 8
1.2. Aknening etiologiyasi va patogenezining zamonaviy jihatlari 11
1.3. Gemidesmosomalar: tuzilishi va klinik ahamiyati 13
2-BOB. Pufakli dermatozlarning tasnifi 15
2.1. Terining ajralish darajasiga ko‘ra pufakli dermatozlar tasnifi 15
2.2. Patogenetik tamoyil bo‘yicha pufakli dermatozlar tasnifi 16
2.3. Klinik-morfologik tamoyil bo‘yicha pufakli dermatozlar tasnifi 17
3-BOB. Akantolitik (intraepidermal) autoimmun pufakli dermatozlar (pemfiguslar) 18
3.1. Umumiy tavsifi va tasnifdagi o‘rni 18
3.2. Etiologiyasi va moyillik omillari 18
3.3. Pemfiguslarning immunopatogenezi 18
3.4. Pemfiguslarning klinik-morfologik shakllari 19
3.5. Diagnostikasi 23
3.6. Davolash tamoyillari 25
4-BOB. Subepidermal autoimmun pufakli dermatozlar (pemfigoidlar) 34
4.1. Umumiy patogenetik mexanizmlar 34
4.2. Dermoepidermal birikma antigenlari va ularning klinik ahamiyati 34
4.3. Bulloz pemfigoid 35
4.4. Gestatsion pemfigoid (*Pemphigoid gestationis*) 43
4.5. Shilliq qavat ustun zararlanuvchi (chandiqlanuvchi) pemfigoid (*Mucous membrane pemphigoid, cicatricial pemphigoid*) 47
4.6. Subepidermal autoimmun pufakli dermatozlarning qiyosiy tavsifi 51
5-BOB. Immunokompleksli pufakli dermatozlar 63
5.1. Teri immunokompleks shikastlanishlarining umumiy tavsifi 63
5.2. Dyuringning gerpetiform dermatiti 63
5.3. Paraneoplastik jarayonlardagi gerpetiform toshmalar 74
5.4. Tizimli qizil yugurikning bulloz shakli (*Bullous Systemic Lupus Erythematosus, BSLE*) 75
6-BOB. Irsiy pufakli dermatozlar 80
6.1. Tug‘ma pufakli epidermoliz 80
6.2. Xeyli–Xeyli kasalligi 91
6.3. Dar’ye kasalligi (pufakli komponent bilan kechishi mumkin bo‘lgan akantolitik diskeratoz) 96
7-BOB. Terining infeksion pufakli shikastlanishlari 105
7.1. Terining virusli pufakli shikastlanishlari 105
7.2. Terining bakterial pufakli shikastlanishlari 111

8-BOB. Immun vositachiligidagi va toksik-allergik pufakli shikastlanishlar 116
8.1. Apoptoz: tushunchasi va asosiy mexanizmlari 117
8.2. Ko‘p shaklli ekssudativ eritema 118
8.3. Dori vositalari chaqiradigan teri reaksiyalari (*Drug eruptions*) 122
8.4. Stivens–Jonson sindromi (SJS) va toksik epidermal nekroliz (TEN) 128

KIRISH

Pufakli dermatozlar teri va shilliq pardalarning eng murakkab hamda klinik jihatdan har xil kasalliklar guruhlaridan birini tashkil etadi. Yetakchi morfologik element — pufak yoki pufakcha — umumiy bo'lishiga qaramay, ushbu holatlar teri ajralishi darajasi, patogenetik mexanizmlar, immunologik xususiyatlar, prognoz va terapevtik taktika bo'yicha sezilarli darajada farq qiladi. Ularni faqat pufak hosil bo'lishining klinik belgisiga ko'ra birlashtirish asosda yotgan jarayonlarning chuqurligi va rang-barangligini aks ettirmaydi.

Patogenez haqidagi zamonaviy tasavvurlar terining pufakli zararlanishlarining akantolitik (intraepidermal), subepidermal, immunokompleks, irsiy, infeksion va toksik-allergik shakllarini aniq ajratish imkonini berdi. Ushbu guruhlar teri tuzilmalari zararlanishi darajasi va pufak shakllanish mexanizmlari bo'yicha tubdan farq qiladi, bu esa diagnostika va davolash xususiyatlarini belgilaydi. Shu bilan birga, shifokorning amaliy faoliyatida aynan pufakli elementlarning mavjudligi ko'pincha birinchi va birlashtiruvchi klinik mo'ljal bo'lib xizmat qiladi.

Ushbu o'quv qo'llanma pufakli dermatozlarni patogenetik va morfologik belgilar bo'yicha tizimlashtirish prinsipiga asoslangan bo'lib, shu bilan birga ushbu kasalliklar guruhining klinik yaxlitligini saqlab qoladi. Biz materialni pufak rivojlanish mexanizmlaridagi farqlarni ham, diagnostika va terapiyaga algoritmik yondashuvni talab qiladigan klinik ko'rinishlarning umumiyligini ham namoyish etadigan tarzda taqdim etishga intildik. Pufak hosil bo'lishining anatomik-gistologik asoslari, immunopatogenezi, laborator verifikatsiyaning zamonaviy usullari va oqilona terapiya prinsiplariga alohida e'tibor qaratildi.

Shunday qilib, patogenezi bo'yicha har xil kasalliklarni terining pufakli zararlanishlari umumiy klinik muammosi doirasida birlashtirar ekan, qo'llanma o'quvchilarda tizimli klinik fikrlashni va ushbu dermatozlar guruhida diagnostik izlanish mantiqini tushunishni shakllantirishga qaratilgan.

1-BOB. Pufakli dermatozlarning anatomik-gistologik asoslari

Pufakli dermatozlar geterogen kasalliklar guruhini tashkil etadi, ularning asosida terining hujayralararo va dermoepidermal kontaktlarining buzilishi yotadi. Epidermis va dermoepidermal birikmaning ultratuzilishini tushunish klinik manzarani, morfologik o'zgarishlarni va to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya ma'lumotlarini talqin qilish uchun kalit hisoblanadi.

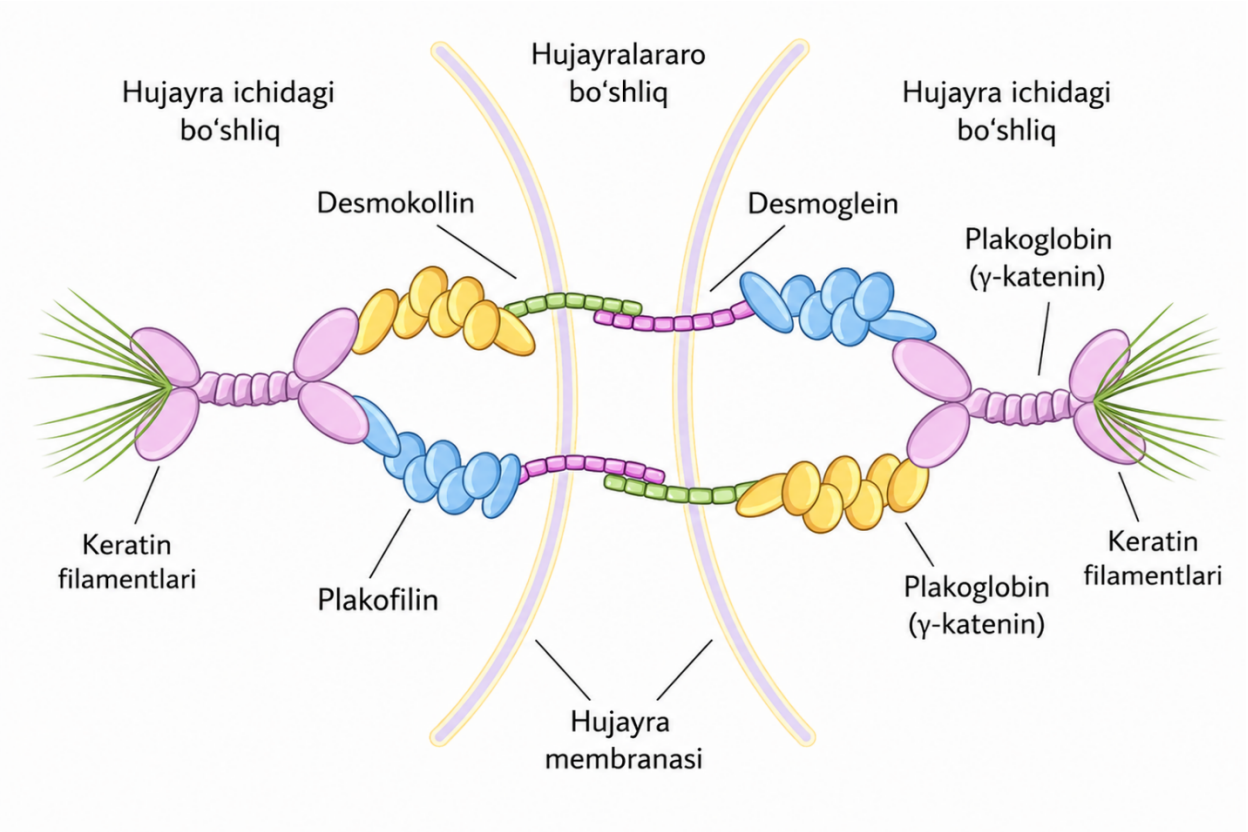
Epidermisning hujayralararo kontaktlari

1. Desmosomalar: tuzilishi va funksional tashkil etilishi

Desmosomalar — bu epidermisning ixtisoslashgan hujayralararo adgeziv tuzilmalari bo'lib, ular keratinotsitlarning bir-biriga mustahkam mexanik birikishini va terining cho'zilish hamda siljishga chidamliligini ta'minlaydi. Ular qo'shni hujayralarning sitoskeletini (keratinli oraliq filamentlarni) bog'laydi va epidermisning yaxlitligini saqlashda kalit rol o'ynaydi.

Tuzilish jihatidan desmosoma transmembran oqsillardan, hujayra ichidagi zich plastinkadan va keratinli filamentlardan iborat bo'lib, yagona mexanik jihatdan chidamli kompleksni hosil qiladi [Stanley, 1989].

Desmosomalar transmembran adgeziv molekulalar, hujayra ichidagi adapter va yakor oqsillari, shuningdek keratinotsitlar sitoskeletining elementlaridan iborat murakkab hujayralararo adgeziv tuzilmalardir. Ularning fazoviy tashkil etilishi va asosiy komponentlarining o'zaro joylashuvi 1.1-rasmda keltirilgan.



1.1-rasm. Epidermisdagi desmosoma tuzilishi. Sxema keratinotsitlarning mustahkam birikishini ta'minlaydigan ixtisoslashgan hujayralararo adgeziv kompleks — desmosomaning tashkil etilishini tasvirlaydi. Transmembran adgeziv oqsillar desmoglein va desmokollin hujayralararo bo'shliqda hujayralararo kontaktlarni shakllantiradi. Hujayra ichidagi bo'shliq tomonidan ular plakoglobin (γ-katenin) va plakofilin bilan ifodalangan desmosomal zich plastinka bilan bog'langan bo'lib, ular sitoskeletning keratinli oraliq filamentlarining birikishini ta'minlaydi. Desmosomaning bunday tashkil etilishi epidermisning mexanik mustahkamligini va terining cho'zilish hamda siljishga chidamliligini belgilaydi.

Desmosomaning asosiy transmembran komponentlari desmogleinlar (Desmogleins, DSG) — kadgerinlar oilasiga mansub kalsiyga bog'liq adgeziv molekulalardir. Epidermisda desmogleinlarning turli izoformalari ekspressiyasi qatlamga xos xarakterga ega: DSG1 asosan epidermisning yuqori qatlamlarida, DSG3 esa epidermisning quyi qatlamlarida va shilliq pardalarda ekspressiya qilinadi [Amagai, 2012]. Desmogleinlar «hujayra–hujayra» kontaktini va qo'shni keratinotsitlar membranalarining mustahkam birikishini ta'minlaydi. Ularning adgeziv funksiyasi bevosita hujayradan tashqari muhitdagi kalsiy ionlari konsentratsiyasiga bog'liq [Waschke, 2008].

Desmogleinlar va desmokollinlar birgalikda kalsiyga bog'liq hujayralararo adgeziv kompleksni shakllantiradi va keratinotsitlar o'rtasidagi desmosomal kontaktlarning mustahkamligini ta'minlaydi [Amagai, 2012; Waschke, 2008]. Ularning tuzilishi yoki funksiyasining buzilishi hujayralararo adgeziyaning yo'qolishiga va akantoliz rivojlanishiga olib keladi [Stanley, 1989].

Hujayra ichidagi bo'shliq tomonidan desmosomaning transmembran komponentlari plakoglobin (γ-katenin) ishtirokida hujayra ichidagi zich plastinka bilan bog'langan; bu adapter oqsil adgeziv molekulalarning hujayra ichidagi tuzilmalar bilan aloqasini ta'minlaydi va mexanosignallanishda ishtirok etadi [Waschke, 2008]. Desmosomal bo'lakcha tarkibiga plakofilin ham kiradi, u desmosomal kompleksni barqarorlashtiradi va hujayralararo adgeziyani kuchaytiradi [Stanley, 1989; Waschke, 2008].

Desmosomaning markaziy yakor elementi desmoplakin bo'lib, u keratinli oraliq filamentlarning desmosomal bo'lakchaga birikishini ta'minlaydi (1.1-rasm). Buning hisobiga mexanik yuklamaning hujayralararo kontaktlardan keratinotsitlar sitoskeletiga uzatilishi va uning hujayra ichida hamda epidermisning qo'shni hujayralari o'rtasida bir tekis taqsimlanishi amalga oshiriladi.

Keratinli oraliq filamentlar desmosomal kompleksning tuzilma tashkilotini yakunlab, keratinotsitning mexanik karkasini shakllantiradi va epidermisning cho'zilish hamda siljishga chidamliligini ta'minlaydi.

Desmosomalar faoliyatida kalsiy gomeostazining roli

Epidermis desmosomal apparatining shakllanishi va barqarorligi kalsiy gomeostazi bilan chambarchas bog'liq. Kalsiy ionlari kadgerin vositachiligidagi adgeziyani faollashtirish, desmogleinlar va desmokollinlarning konformatsion barqarorligini saqlash, shuningdek desmosomal komplekslarni yig'ish uchun zarur omil hisoblanadi.

Keratinotsitlarda hujayra ichidagi kalsiy konsentratsiyasining tartibga solinishi endoplazmatik retikulumning kalsiy nasoslari va kanallari ishtirokida amalga oshiriladi, ular hujayra ichidagi depolar va sitozol o'rtasidagi muvozanatni ta'minlaydi. Kalsiy almashinuvining buzilishi desmosomalarning barqarorligini yo'qotishga, hujayralararo kontaktlar mustahkamligining pasayishiga va autoimmun zararlanish bo'lmagan taqdirda ham akantoliz rivojlanishiga olib keladi. Bu mexanizm irsiy akantolitik dermatozlar, xususan Xeyli–Xeyli kasalligi patogenezini tushunish uchun muhim ahamiyatga ega bo'lib, unda keratinotsitlarning kalsiy gomeostazining birlamchi buzilishi desmosomal apparatning

ikkilamchi nuqsoniga olib keladi [Waschke, 2008].

Korneodesmosomalar: tuzilishi va klinik-patogenetik ahamiyati

Korneodesmosomalar faqat epidermisning shox qatlamida joylashgan ixtisoslashgan hujayralararo kontaktlardir. Ular modifikatsiyalangan desmosomalar bo'lib, korneotsitlar o'rtasida vaqtinchalik adgeziyani ta'minlaydi, bu shox qatlamining yaxlitligini saqlash va nazorat qilinadigan deskvamatsiya uchun zarur.

Keratinotsitlarning terminal differensiatsiyasi jarayonida korneodesmosomalarning tuzilishi sezilarli o'zgarishlarga uchraydi. Ularning tarkibida klassik desmosomal bo'lakchaning hujayra ichidagi komponentlari, jumladan desmoplakin, plakoglobin va plakofilin, shuningdek keratinli oraliq filamentlar bo'lmaydi, bu korneotsitlarda sitoskelet tashkil etilishining yo'qolishini aks ettiradi. Korneodesmosomalarning asosiy adgeziv komponentlari sifatida modifikatsiyalangan transmembran oqsillar, asosan desmoglein 1 (DSG1) va desmokollin 1 (DSC1) saqlanib qoladi.

Korneodesmosomalar barqarorligini tartibga solishda asosan seramidlar, xolesterin va erkin yog' kislotalari bilan ifodalangan shox qatlamining lipid matriksi kalit rol o'ynaydi. Korneodesmosomalar hujayralararo lipid lamellalarga o'rnatilgan bo'lib, ularning parchalanishi funksional jihatdan korneotsitlar lipid muhitining remodellanishi bilan bog'liq [Elias, 2005].

Korneodesmosomalarning parchalanishi qat'iy tartibga solinadigan jarayon bo'lib, adgeziv oqsillarning proteolitik parchalanishi orqali amalga oshiriladi. Bu jarayonda xolesterinsulfat muhim rol o'ynaydi, uning konsentratsiyasi epidermal serin proteazalarining faolligiga ta'sir qiladi. Shox qatlamidagi xolesterinsulfat miqdori uni parchalaydigan xolesterinsulfataza (steroid sulfatase) fermenti tomonidan tartibga solinadi [Elias, 2005; Rawlings, 2006].

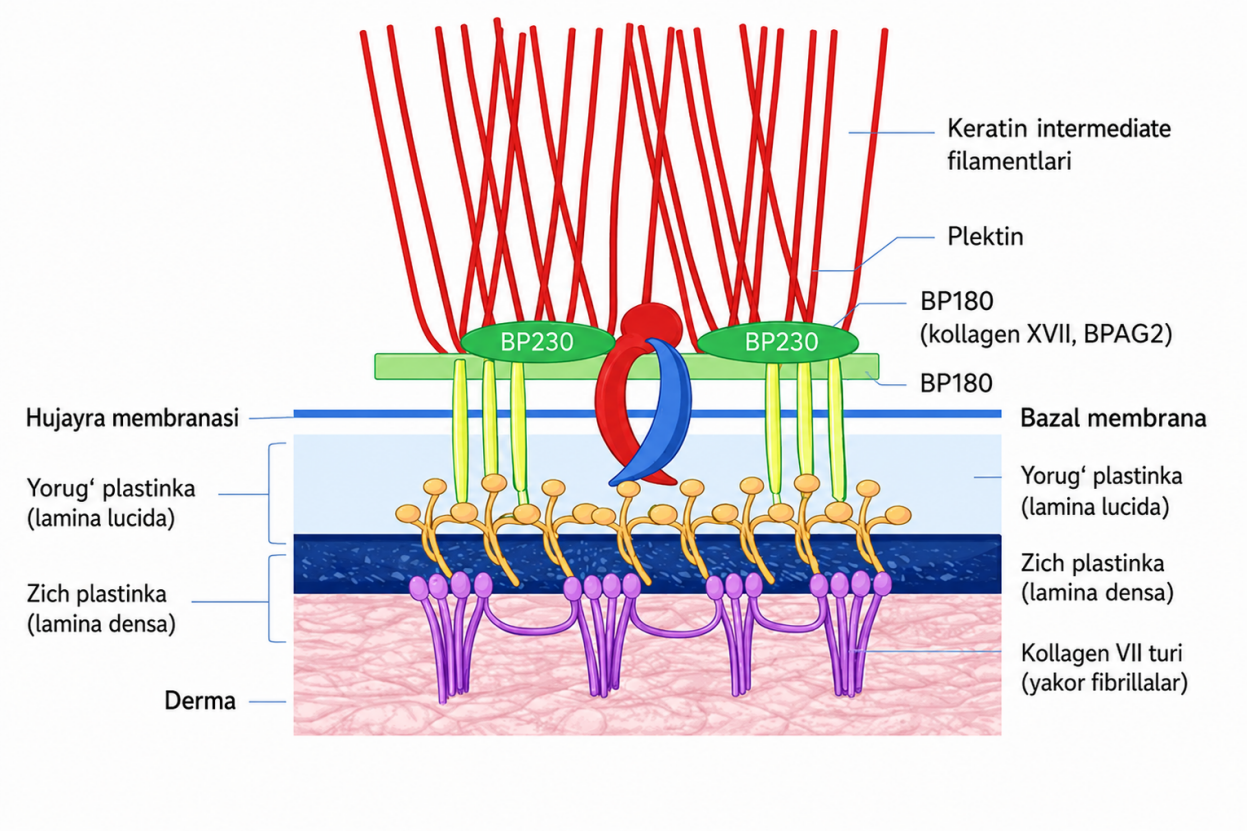
Xolesterinsulfataza faolligining pasayishi xolesterinsulfatning to'planishiga, korneodesmosomalar barqarorligining oshishiga va deskvamatsiyaning sekinlashishiga olib keladi; korneodesmosomalarning kuchaygan parchalanishi esa korneotsitlararo adgeziyaning pasayishi va yuza pufaklar hamda eroziyalarning shakllanishi bilan kechadi [Rawlings, 2006]. Bu mexanizm yuza pufakli dermatozlar va terining bar'yer funksiyasi buzilishi bilan kechadigan holatlar patogenezini tushunish uchun muhim ahamiyatga ega.

Shunday qilib, korneodesmosomalar dinamik tuzilmalar bo'lib, ularning barqarorligi adgeziv oqsillar, shox qatlamining lipid matriksi va fermentativ

tartibga solish, jumladan xolesterinsulfataza faolligining o'zaro ta'siri bilan belgilanadi. Bu jarayonlarning buzilishi epidermisning yuza ajralish shakllarining asosida yotadi va pufakli dermatozlarning differensial diagnostikasida hisobga olinishi kerak [Elias, 2005; Rawlings, 2006].

Dermoepidermal birikmaning umumiy tashkil etilishi

Dermoepidermal birikma (*dermoepidermal junction, DEJ*) epidermis va derma o'rtasidagi mustahkam aloqani ta'minlaydigan, shuningdek hujayra adgeziyasi, keratinotsitlar differensiatsiyasi va terining mexanik chidamliligini tartibga solishda ishtirok etadigan ixtisoslashgan tuzilma-funksional zonani ifodalaydi [Stanley, 1989]. Dermoepidermal birikma va



asosiy adgeziv komplekslarning sxematik tuzilishi 1.2-rasmda keltirilgan.

1.2-rasm. Dermoepidermal birikma va gemidesmosoma tuzilishi. Sxema bazal keratinotsitlarning gemidesmosomal kompleks orqali bazal membranaga birikishini tasvirlaydi. Keratinli oraliq filamentlar gemidesmosoma bilan hujayra ichidagi yakor oqsillari BP230 (BPAG1) va plektin orqali bog'langan. Transmembran komponentlar integrin α6β4 va svetlaya plastinka (lamina lucida) sohasida joylashgan XVII tip kollagen (BP180, BPAG2) bilan ifodalangan. Bazal membrana svetlaya va zich plastinkalarni (lamina lucida va lamina densa) o'z ichiga oladi; asosdagi derma bilan aloqa VII tip kollagendan hosil bo'lgan yakor fibrillalari orqali amalga oshiriladi.

DEJ nafaqat mexanik, balki bar'yer va signal funksiyalarini ham bajaradi va subepidermal pufakli dermatozlar patogenezida ishtirok etadigan kalit anatomik soha hisoblanadi [Borradori, 2001]. 1.2-rasmda ko'rsatilganidek, epidermisning derma bilan aloqasi uzluksiz adgeziv kontinuumni shakllantiradigan ixtisoslashgan oqsillar va hujayradan tashqari matriks tizimi orqali ta'minlanadi.

Tuzilish jihatidan dermoepidermal birikma ketma-ket tashkil etilgan bir necha komponentni o'z ichiga oladi: bazal keratinotsitlar, bazal membrana va asosdagi derma tuzilmalari. Ultratuzilish darajasida DEJ tarkibida svetlaya plastinka (*lamina lucida*), zich plastinka (*lamina densa*) va bazal membranani derma bilan bog'laydigan yakor fibrillalarini o'z ichiga olgan sublaminar zona ajratiladi [Stanley, 1989; Waschke, 2008], bu 1.2-rasmda yaqqol aks ettirilgan.

Bazal membrana DEJ ning markaziy elementi bo'lib, epidermis va derma o'rtasidagi anatomik hamda funksional chegara vazifasini bajaradi. U hujayradan tashqari matriks molekulalarining yuqori darajada tashkil etilgan tarmog'i bilan ifodalangan bo'lib, ular tarkibiga laminin-332, nidogen, perlekan, shuningdek IV va VII tip kollagenlar kiradi. Bu tuzilmalar bazal keratinotsitlar uchun tayanch beradi va epidermisning dermaga birikishi uchun asos yaratadi [Borradori, 2001].

Bazal keratinotsitlarning bazal membrana bilan aloqasi ixtisoslashgan adgeziv komplekslar — gemidesmosomalar orqali amalga oshiriladi. 1.2-rasmda ko'rinib turganidek, gemidesmosomalar hujayra ichidagi yakor oqsillari (BP230, plektin), transmembran komponentlar (integrin α6β4, XVII tip kollagen/BP180) va bazal membrananing hujayradan tashqari ligandlarini o'z ichiga oladi. Bu tuzilmalar desmosomalardan tubdan farq qiladi va epidermisning derma hujayradan tashqari matriksiga mustahkam birikishini ta'minlab, terining DEJ darajasida ajralishining oldini oladi [Stanley, 1989; Waschke, 2008].

Klinik nuqtai nazardan dermoepidermal birikma subepidermal pufakli dermatozlarda asosiy nishon hisoblanadi. DEJ komponentlarining zararlanishi bulloz pemfigoid va unga aloqador kasalliklar uchun xarakterli bo'lgan zich subepidermal pufaklarning shakllanishiga olib keladi. Terining ajralish darajasi va DEJ zonasida immun depozitlarning joylashuvi morfologik hamda immunoflyuoressent diagnostika uchun muhim ahamiyatga ega [Stanley, 1989].

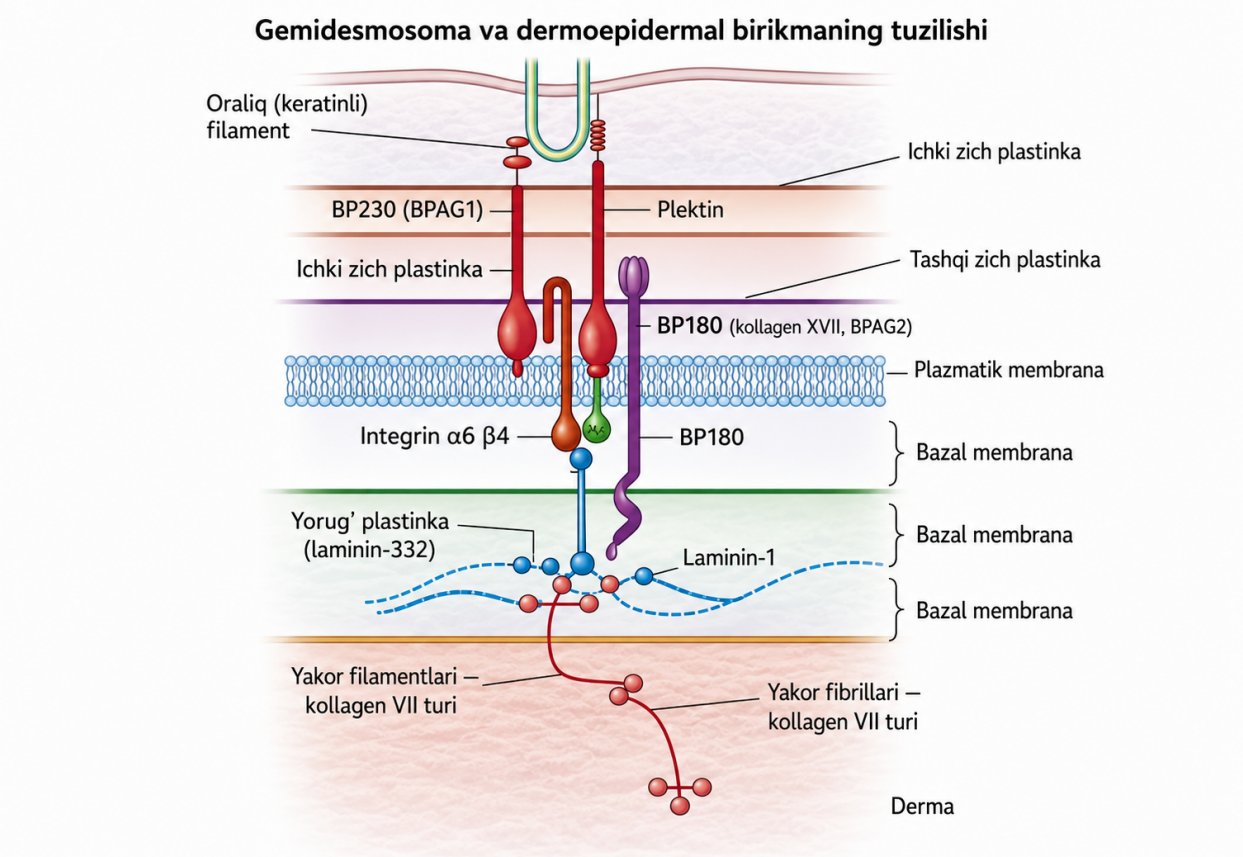
Shunday qilib, dermoepidermal birikma yuqori darajada ixtisoslashgan anatomik-funksional zona bo'lib, uning tuzilma yaxlitligining buzilishi

subepidermal pufakli dermatozlar rivojlanishining asosida yotadi va ularning klinik kechishi hamda diagnostik mezonlari xususiyatlarini belgilaydi [Borradori, 2001; Waschke, 2008].

Gemidesmosomalar: tuzilishi va klinik ahamiyati

Gemidesmosomalar epidermisning bazal keratinotsitlarini bazal membranaga va asosdagi derma tuzilmalariga mustahkam biriktiradigan ixtisoslashgan adgeziv komplekslardir. Hujayralararo adgeziyada ishtirok etadigan desmosomalardan farqli o'laroq, gemidesmosomalar keratinotsit sitoskeletining hujayradan tashqari matriks bilan aloqasini ta'minlaydi va terining mexanik chidamliligini saqlashda kalit rol o'ynaydi [Borradori, 2015; Walko, 2015].

Gemidesmosomaning tuzilishi va uning dermoepidermal birikma tarkibidagi fazoviy tashkil etilishi 1.3-rasmda keltirilgan. Hujayra ichida keratinli oraliq filamentlar gemidesmosomal kompleksga ichki va tashqi zich plastinkalarni shakllantiradigan yakor oqsillari BP230 (BPAG1) va plektin orqali birikadi. Bu tuzilmalar mexanik yuklamaning bazal keratinotsit



sitoskeletidan bazal membranaga uzatilishini ta'minlaydi [Walko, 2015].

1.3-rasm. Gemidesmosoma tuzilishi. Sxema bazal keratinotsitlarning gemidesmosomal kompleks orqali bazal membranaga birikishini namoyish etadi. Keratinli oraliq filamentlar gemidesmosoma bilan BP230 va plektin orqali bog'langan; transmembran komponentlar integrin α6β4 va XVII tip

kollagen (BP180) bilan ifodalangan. Derma bilan aloqa VII tip kollagendan hosil bo'lgan yakor fibrillalari orqali amalga oshiriladi.

Gemidesmosomaning transmembran komponentlari integrin α6β4 va XVII tip kollagen (BP180, BPAG2) bilan ifodalangan. Integrin α6β4 hujayraning bazal membrana komponentlari, birinchi navbatda laminin-332 bilan mustahkam o'zaro ta'sirini ta'minlaydi, XVII tip kollagenning ekstratsellulyar domeni esa svetlaya plastinka (*lamina lucida*) sohasida joylashadi va dermoepidermal birikmani barqarorlashtirishda muhim rol o'ynaydi [Borradori, 2015; Schmidt, 2016] (1.3-rasm).

Sxemada ko'rsatilgan bazal membrana svetlaya (*lamina lucida*) va zich (*lamina densa*) plastinkalardan iborat bo'lib, tarkibiga laminin-332, laminin-1, nidogen va perlekan kiradi. Bazal membrananing asosdagi derma bilan aloqasi VII tip kollagendan hosil bo'lgan yakor fibrillalari orqali amalga oshiriladi, ular epidermisning dermal matriksga fiksatsiyasini ta'minlaydi [Has, 2018].

Klinik nuqtai nazardan gemidesmosomalar subepidermal pufakli dermatozlarda, birinchi navbatda bulloz pemfigoidda kalit nishon hisoblanadi. Ushbu kasallikda asosiy autoantigenlar BP180 va BP230 bo'lib, ularga IgG sinf autoantitanachalari shakllanadi. Bu tuzilmalarning immun zararlanishi bazal keratinotsitlarning bazal membranaga birikishining buzilishiga va akantolizsiz zich subepidermal pufakning shakllanishiga olib keladi [Schmidt, 2016; Amber, 2018].

To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiyada bulloz pemfigoid uchun IgG va/yoki komplement C3 komponentining dermoepidermal birikma bo'ylab chiziqli joylashishi xarakterli bo'lib, bu immun zararlanishning gemidesmosomal kompleks darajasidagi lokalizatsiyasini aks ettiradi (1.3-rasm) [Kridin, 2021].

Shunday qilib, gemidesmosomalar dermoepidermal birikmaning kalit tuzilma-funksional elementlari bo'lib, ularning buzilishi subepidermal pufakli dermatozlar rivojlanishining asosida yotadi va ularning morfologik hamda immunoflyuoressent manzarasi xususiyatlarini belgilaydi [Borradori, 2015; Has, 2018].

2-BOB. PUFAKLI DERMATOZLARNING TASNIFI

Pufakli dermatozlarning tasnifi klinik amaliyot uchun muhim ahamiyatga ega, chunki pufak shakllanish darajasi va uning hosil bo'lish patogenetik mexanizmi bevosita kasallikning klinik kechishini, diagnostik taktikani va davolash tanlovini belgilaydi. Pufakli dermatozlarni tasniflashga zamonaviy yondashuvlar morfologik, patogenetik va klinik-morfologik prinsiplarning uyg'unligiga asoslangan bo'lib, bu mahalliy va xorijiy mualliflarning ishlarida aks ettirilgan [Kershenovich va soavt., 2014; Hashimoto va soavt., 2023; Butov va soavt., 2013].

2.1. Pufakli dermatozlarning terining ajralish darajasi bo'yicha tasnifi

Terining ajralish darajasi bo'yicha tasnif patomorfologik jihatdan asoslangan va umumqabul qilingan hisoblanadi. Uning asosida pufakning epidermis qatlamlari va dermoepidermal birikmaga nisbatan joylashuvi yotadi. Ushbu yondashuv autoimmun pufakli dermatozlarning xalqaro tasniflarida va milliy qo'llanmalarda keng qo'llaniladi [Kershenovich va soavt., 2014; Schmidt, Zillikens, 2013].

2.1.1. Intraepidermal (akantolitik) pufakli dermatozlar

Intraepidermal pufakli dermatozlar keratinotsitlar o'rtasidagi hujayralararo adgeziyaning buzilishi (akantoliz) natijasida epidermis chegarasida pufakning shakllanishi bilan tavsiflanadi. Asosiy patogenetik mexanizm — epidermal hujayralarning birikishini ta'minlaydigan desmosomal oqsillarning autoantitanachalar bilan zararlanishidir.

Ushbu guruhga pemfigusning autoimmun shakllari, jumladan pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus, IgA-pemfigus, paraneoplastik va vegetatsiyalanuvchi pemfigus, shuningdek bir qator irsiy va shartli akantolitik dermatozlar kiradi [Kershenovich va soavt., 2014; Hashimoto va soavt., 2023].

Klinik jihatdan intraepidermal pufaklar yupqa qopqoq bilan, tez yorilishga va eroziyalar hosil bo'lishiga moyillik bilan tavsiflanadi, bu og'ir kechishni va ikkilamchi asoratlarning yuqori xavfini belgilaydi.

2.1.2. Subepidermal pufakli dermatozlar

Subepidermal pufakli dermatozlar epidermisdan pastroqda, dermoepidermal birikma darajasida yoki undan chuqurroqda pufakning shakllanishi bilan tavsiflanadi. Bunda epidermis akantolizsiz, butunligicha ajraladi, bu klinik jihatdan taranglashgan pufaklar hosil bo'lishida namoyon bo'ladi.

Ushbu guruhga bulloz pemfigoid, gestatsion pemfigoid, shilliq-dominant (chandiqlanuvchi) pemfigoid, chiziqli IgA-dermatoz, orttirilgan bulloz epidermoliz, shuningdek pufakli dermatozlarning immunokompleks

va irsiy shakllari kiradi [Schmidt, Zillikens, 2013; Myers, Culton, 2025].

Dermoepidermal birikma zararlanishining chuqurligi chandiqlanish, miliumlar shakllanishi va barqaror funksional buzilishlar xavfini belgilaydi.

2.2. Pufakli dermatozlarning patogenetik prinsip bo'yicha tasnifi

Patogenetik tasnif pufak shakllanishining yetakchi mexanizmini aks ettiradi va terapiya tanlovi uchun kalit ahamiyatga ega. Ushbu prinsipga muvofiq pufakli dermatozlarning quyidagi guruhlari ajratiladi [Hashimoto va soavt., 2023; Butov va soavt., 2013].

2.2.1. Autoimmun akantolitik pufakli dermatozlar

Ushbu kasalliklar asosida epidermisning desmosomal oqsillariga qarshi autoantitanachali immun javob yotadi, bu akantolizga va intraepidermal pufaklar shakllanishiga olib keladi. Ushbu guruhga pemfigusning turli klinik shakllari kiradi [Kershenovich va soavt., 2014].

2.2.2. Autoimmun subepidermal pufakli dermatozlar

Bu guruh uchun dermoepidermal birikma oqsillariga qarshi autoantitanachalar ishlab chiqarilishi, komplement va yallig'lanish hujayralarining faollashishi bilan birga xarakterlidir. Ushbu guruhga pemfigoidlar, chiziqli IgA-dermatoz va orttirilgan bulloz epidermoliz kiradi [Schmidt, Zillikens, 2013; Myers, Culton, 2025].

2.2.3. Immunokompleks pufakli dermatozlar

Immunokompleks pufakli dermatozlar terida aylanib yuruvchi immun komplekslarning cho'kishi va keyingi yallig'lanish kaskadining faollashishi bilan bog'liq. Ushbu guruhning klassik vakili Dyuring gerpetiform dermatitidir [Salmi, 2019].

2.2.4. Irsiy pufakli dermatozlar

Irsiy pufakli dermatozlar epidermis yoki dermoepidermal birikmaning tuzilma oqsillarining genetik jihatdan belgilangan nuqsonlari natijasida rivojlanadi. Ushbu kasalliklarning zamonaviy tasnifi terining ajralish darajasi va zararlangan oqsil tipiga asoslangan [Fine va soavt., 2014].

2.2.5. Terining infeksion pufakli zararlanishlari

Terining infeksion kasalliklarida pufakli elementlar viruslarning bevosita sitopatik ta'siri yoki hujayralararo aloqalarning toksin vositasidagi zararlanishi natijasida ikkilamchi shakllanadi va haqiqiy pufakli dermatozlarga kirmaydi [Butov va soavt., 2013].

2.2.6. Toksik-allergik pufakli sindromlar

Ushbu guruh terining zararlanishi dorivor yoki kimyoviy ta'sir natijasida yuzaga keladigan, keratinotsitlarning immun vositasidagi apoptozi orqali amalga oshadigan holatlarni o'z ichiga oladi; pufaklarning shakllanishi ikkilamchi xarakterga ega [Kershenovich va soavt., 2014].

2.3. Pufakli dermatozlarning klinik-morfologik prinsip bo'yicha tasnifi

Amaliy sog'liqni saqlashda va ta'lim dasturlarida klinik-morfologik yondashuv ham qo'llaniladi, u kasalliklarning klinik ko'rinishlari va etiopatogenetik xususiyatlarini birlashtiradi. Ushbu yondashuv doirasida autoimmun, irsiy, infeksion va toksik-allergik pufakli dermatozlar ajratiladi [Kubanov va soavt., 2016; Butov va soavt., 2013].

Ushbu tasniflash yondashuvi klinik fikrlash uchun qulay bo'lib, diagnostik va davolash taktikasini tez aniqlash imkonini beradi.

3-BOB. AKANTOLITIK (INTRAEPIDERMAL) AUTOIMMUN PUFAKLI DERMATOZLAR (PEMFIGUSLAR)

3.1. Umumiy tavsif va tasnifdagi o'rni

Akantolitik autoimmun pufakli dermatozlar (pemfiguslar) teri va shilliq pardalarning surunkali autoimmun kasalliklari guruhini tashkil etadi, ular keratinotsitlarning hujayralararo adgeziyasi buzilishi natijasida intraepidermal pufaklar hosil bo'lishi bilan tavsiflanadi. Ushbu kasalliklar guruhining markaziy morfologik fenomeni akantolizdir — dermoepidermal birikma saqlangan holda epidermal hujayralar o'rtasidagi birikishning yo'qolishi.

Autoimmun pufakli dermatozlarning zamonaviy tasnifiga ko'ra, pemfiguslar intraepidermal shakllarga kiradi va subepidermal bulloz dermatozlarga (pemfigoidlarga) qarama-qarshi qo'yiladi, bu diagnostika, prognoz va terapiya tanlovi uchun muhim ahamiyatga ega (Kershenovich va soavt.; Hashimoto va soavt.).

3.2. Etiologiya va moyillik omillari

Pemfiguslarning etiologiyasi ko'p omilli hisoblanadi. Kasallik asosida autoimmun reaksiyalarga genetik jihatdan belgilangan moyillik va keyingi ekzogen hamda endogen triggerlarning ta'siri yotadi.

Asosiy moyillik omillariga quyidagilar kiradi:

- genetik omillar, jumladan HLA-allellar bilan assotsiatsiyalar (HLA-DRB1*0402, HLA-DQB1*0503), ayniqsa pemfigus vulgaris uchun xarakterli;
- autoimmun javobni induksiya qiladigan yoki modullaydigan infeksion va dorivor ta'sirlar;
- fizik va kimyoviy omillar, jumladan ultrabinafsha nurlanish;
- paraneoplastik pemfigus rivojlanishida kalit rol o'ynaydigan onkologik kasalliklar;
- vaksina bilan bog'liq immun stimullar, bu COVID-19 ga qarshi vaksinatsiyadan keyingi pemfigusning yangi holatlari tavsiflari bilan tasdiqlangan (Corrà va soavt.).

Bu omillar buzilgan immun tolerantlik fonida o'z ta'sirini amalga oshiradi va autoantitanachali jarayonning ishga tushishiga yordam beradi.

3.3. Pemfiguslarning immunopatogenezi

3.3.1. Nishon antigenlar va autoantitanachalar

Patogenezning kalit bo'g'ini epidermisning desmosomal oqsillariga qarshi autoantitanachalarning hosil bo'lishidir. Asosiy antigenlar quyidagilardir:

- desmoglein-3 (DSG3) — asosan epidermisning quyi qatlamlarida va shilliq pardalar epiteliyasida ekspressiya qilinadi;

- desmoglein-1 (DSG1) — asosan epidermisning yuza qatlamlarida joylashadi;
- desmokollinlar (DSC1–3) — ayniqsa noklassik va IgA vositasidagi pemfigus shakllarida muhim.

Pemfigus vulgarisda DSG1 ning ehtimoliy ishtiroki bilan DSG3 ga qarshi autoantitanachalar ustunlik qiladi, pemfigus foliaceusda esa antitanachalar asosan DSG1 ga qarshi yo'naltirilgan (Amagai va soavt.; Stanley).

3.3.2. Immunoglobulinlar sinflarining roli

Klassik pemfigusda autoantitanachalarning asosiy qismi IgG sinfiga, asosan IgG4 kichik sinfiga tegishli bo'lib, bu kasallik kechishining xususiyatlarini va komplementning kuchsiz faollashishini belgilaydi.

IgA-pemfigusda yetakchi rolni IgA sinf antitanachalari o'ynaydi, ular neytrofillarning Fcα-retseptorlari bilan o'zaro ta'sir qiladi va neytrofil yallig'lanishni ishga tushiradi (Ishii va soavt.).

3.3.3. Akantolizning molekulyar mexanizmlari

Mahalliy dermatologik adabiyotda an'anaviy ravishda «akantoliz» atamasi qo'llaniladi, u keratinotsitlar o'rtasidagi hujayralararo aloqalarning yo'qolishini va keyingi intraepidermal ajralishning shakllanishini bildiradi. Shuni ta'kidlash lozimki, «akantoliz» va «akantolizis» atamalari sinonim bo'lib, bir xil morfologik hodisani aks ettiradi. «Akantolizis» variantining qo'llanilishi inglizcha *acantholysis* atamasining so'zma-so'z transliteratsiyasi bilan bog'liq bo'lib, asosan tarjima nashrlarida va zamonaviy manbalarda uchraydi. Klinik-morfologik va patogenetik kontekstda ikkala atama teng qiymatlidir. Zamonaviy tasavvurlar shuni ko'rsatadiki, pemfigusda akantolizning asosida asosan desmogleinlar autoantitanachalari natijasida keratinotsitlarning hujayralararo adgeziyasi buzilishi yotadi; biroq bu jarayon faqat adgeziv molekulalarning mexanik blokadasi bilan cheklanmaydi, chunki autoantitanachalar hujayra ichidagi signal kaskadlarini ham ishga tushiradi, jumladan p38 MAPK yo'li, Src-kinazalarning faollashishi va plakoglobin hamda aktin sitoskeletining tartibga solinishi buzilishini. Eksperimental modellarda p38 MAPK ni ingibirlash akantoliz va pemfigusning klinik ko'rinishlari rivojlanishining oldini olishi ko'rsatilgan (Berkowitz va soavt.).

3.3.4. Hujayrali immun mexanizmlar

Pemfigus patogenezida IL-4 va IL-10 ishlab chiqarilishi bilan Th2 vositasidagi immun javob ishtirok etadi, u IgG4 sinf autoantitanachalari sintezига yordam beradi; T-follikulyar xelperlar (Tfh) va IL-21 ham muhim rol o'ynaydi, ular B-hujayralarning yetilishi va differensiatsiyasini ta'minlaydi, T-regulyator hujayralar funksiyasining buzilishi esa autoimmun jarayonning

persistensiyasini va kasallikning surunkali kechishini qo'llab-quvvatlaydi (Hertl va soavt.).

3.4. Pemfigusning klinik-morfologik shakllari

Akantolitik autoimmun pufakli dermatozlarga (pemfiguslarga) quyidagi klinik-morfologik shakllar kiradi: pemfigus vulgaris; pemfigus foliaceus; IgA-pemfigus; paraneoplastik pemfigus; vegetatsiyalanuvchi pemfigus. Bunda seboreyik pemfigus (*pemphigus erythematosus*, Senir–Asher sindromi) zamonaviy tasniflarda mustaqil kasallik shakli sifatida emas, balki pemfigus foliaceusning klinik varianti sifatida ko'rib chiqiladi (Kershenovich va soavt.; Hashimoto va soavt.; Malik va soavt.; Bolognia va soavt.; Hertl).

3.4.1. Pemfigus vulgaris (Pemphigus vulgaris)

Pemfigus vulgaris pemfigusning eng ko'p uchraydigan va klinik jihatdan og'ir shakli bo'lib, asosan shilliq pardalar va terining zararlanishi bilan tavsiflanadi. Holatlarning 60–80% da kasallik og'iz bo'shlig'i shilliq pardasining (yonoqlar, tanglay, milklar) zararlanishidan boshlanadi, bu ko'pincha diagnostik xatolarga va tashxisning kechikishiga olib keladi.

Klinik jihatdan og'riqli, uzoq vaqt epitelizatsiyalanmaydigan va retsidivlanishga moyil eroziyalar shakllanadi. Jarayon avj olishi bilan terida so'lg'in, yupqa devorli, tez yorilib keng eroziv yuzalar hosil qilishga moyil pufaklar paydo bo'ladi. Kasallik uchun ijobiy Nikolskiy simptomi (klinik jihatdan o'zgarmagan teriga yon tomondan mexanik ta'sir ko'rsatilganda epidermisning ajralishi) va Asbo–Ganzen simptomi (pufak qopqog'iga bosilganda pufakning tarqalishi) xarakterli. Tarqalgan shakllarda bemorlarning umumiy holati sezilarli darajada yomonlashishi mumkin.

Morfologik jihatdan bazal hujayralar qatlami saqlangan holda, aniq akantoliz bilan suprabazal intraepidermal pufak aniqlanadi, u «qabrlar qatori» ning xarakterli manzarasini shakllantiradi. To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiyada epidermisda IgG va C3 ning hujayralararo («to'rsimon») cho'kishi aniqlanadi. Serologik jihatdan desmoglein-3 ga qarshi aylanib yuruvchi autoantitanachalar, ko'pincha desmoglein-1 ga qarshi antitanachalar bilan birgalikda topiladi. Kasallikning klinik va immunologik xususiyatlari Amagai va soavt., Stanley, Ahmed va soavt., Chams-Davatchi va soavt., Malik va soavt. tomonidan batafsil tavsiflangan.

3.4.2. Pemfigus foliaceus (Pemphigus foliaceus)

Pemfigusning yuza shakli bo'lib, shilliq pardalar zararlanishi bo'lmagan yoki minimal ishtiroki bilan asosan terining zararlanishi bilan tavsiflanadi. Klinik jihatdan kasallik eritematoz-skvamoz o'choqlar, yuza eroziyalar va po'stloqlar bilan namoyon bo'ladi; tipik pufaklar kamdan-kam hollarda shakllanadi va ajralishning o'ta yuza joylashuvi tufayli tez buziladi. Klinik

manzara ko'pincha seboreyik dermatit, eksfoliativ dermatit yoki psoriazni taqlid qiladi, bunda bemorlarning umumiy holati odatda pemfigus vulgarisga qaraganda kamroq yomonlashadi. Pemfigus foliaceus uchun Nikolskiy va Asbo–Ganzen klinik simptomlari ham ijobiy bo'lishi mumkin, biroq ularning ifodalanganligi, qoida tariqasida, pemfigus vulgarisga qaraganda pastroq bo'lib, bu akantolizning yuzaroq joylashuvi bilan bog'liq.
Morfologik jihatdan yuza intraepidermal pufak shakllanishi bilan subkorneal akantoliz aniqlanadi. To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiyada IgG ning asosan epidermisning yuqori qatlamlarida hujayralararo cho'kishi aniqlanadi. Qon zardobida asosan desmoglein-1 (DSG1) ga qarshi autoantitanachalar topiladi, bu zararlanishning yuza xarakterini belgilaydi.
Rasmda keltirilgan seboreyik pemfigus (*pemphigus erythematosus*, Senir–Asher sindromi) zamonaviy tasniflarda pemfigus foliaceusning klinik varianti sifatida ko'rib chiqiladi (3.1-rasm).

3.1-rasm. Seboreyik pemfigus (pemphigus erythematosus). Ko'krak sohasida (seboreyik zona) o'rtacha yallig'lanish infiltratsiyasi fonida zich sarg'ish-jigarrang qatlamli po'stloqlar va yuza eroziya bilan eritematoz

o'choq aniqlanadi. Toshmalar asosan seboreyik sohalarda joylashadi va klinik jihatdan seboreyik dermatit yoki impetiginizatsiyani eslatishi mumkin.

U seboreyik zonalarda (yuz, boshning sochli qismi, ko'krakning yuqori qismi) o'choqlarning joylashuvi, zich po'stloqlar va tangachalar bilan eritematoz bo'laklarning mavjudligi, shuningdek DSG1 ga qarshi antitanachalar ustunligini o'z ichiga olgan pemfigus foliaceusga o'xshash immunologik profil bilan tavsiflanadi. Kasallikning klinik variantlari va endemik shakllari Abreu-Velez va soavt., Ruocco va soavt., Malik va soavt. tomonidan batafsil tavsiflangan.

3.4.3. IgA-pemfigus

IgA-pemfigus akantolitik autoimmun pufakli dermatozning kamdan-kam uchraydigan shakli bo'lib, o'ziga xos klinik va immunologik xususiyatlari bilan farq qiladi. Klinik jihatdan kasallik papulo-pustulyoz yoki vezikulo-pustulyoz elementlar bilan namoyon bo'ladi, ular ko'pincha gerpetiform yoki halqasimon joylashadi; qichishish klassik pemfigus shakllariga qaraganda ko'proq va kuchliroq ifodalangan, kasallikning kechishi esa, qoida tariqasida, xushsifatroq xarakterga ega.

Morfologik jihatdan intraepidermal neytrofil mikroabssesslar aniqlanadi, to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiyada esa epidermisda IgA ning hujayralararo cho'kishi aniqlanadi. Serologik jihatdan antitanachalar asosan desmokollinlarga, ko'pincha DSC1 va DSC3 ga qarshi yo'naltirilgan. Kasallik patogenezida anti-desmokollin antitanachalarining roli Ishii va soavt., Koga va soavt., Rafei va soavt., Hashimoto va soavt. tomonidan batafsil ko'rib chiqilgan.

3.4.4. Paraneoplastik pemfigus

Paraneoplastik pemfigus autoimmun pufakli dermatozlarning eng og'ir shakllaridan biri bo'lib, yangi o'smalar, ko'pincha limfoproliferativ o'smalar bilan assotsiatsiyalangan.

Klinik xususiyatlari:

- terapiyaga chidamli, aniq ifodalangan mukozit (og'iz bo'shlig'i, halqum, lablar);
- teri toshmalarining polimorfizmi (pufakli, eritematoz, lixenoid elementlar);
- obliteratsiyalovchi bronxiolit rivojlanishi bilan nafas yo'llarining tez-tez zararlanishi;
- yuqori o'lim.

Morfologiya va immunopatologiya:

- akantoliz va interfeys dermatitning uyg'unligi;

- PIF va serologiya antigenlarning keng spektriga qarshi antitanachalarni aniqlaydi: envoplakin, periplakin, desmoplakin, DSG1/3, epiplakin.

Klinik seriyalar va patogenez Tsuchisaka va soavt., Zaheri va soavt., Anhalt va soavt., Malik va soavt. tomonidan batafsil tavsiflangan.

3.4.5. Vegetatsiyalanuvchi pemfigus

Vegetatsiyalanuvchi pemfigus pemfigus vulgarisning klinik varianti bo'lib, produktiv tipdagi yallig'lanish bilan tavsiflanadi.

Klinik xususiyatlari:

- vegetatsiyalanuvchi, papillomatoz o'simtalar;
- asosan teri burmalarida joylashuv (qo'ltiq osti, chov sohalari);
- matseratsiya va ikkilamchi infeksiya bilan surunkali kechish.

Morfologiya va immunopatologiya:

- akantoliz epidermis giperplaziyasi bilan uyg'unlashadi;
- immunologik profil pemfigus vulgarisga o'xshash.

Shaklning klinik xususiyatlari Ruocco va soavt., Malik va soavt., Butov va soavt. tomonidan tavsiflangan.

3.5. Diagnostika

Pemfiguslarning diagnostikasi klinik, morfologik va immunologik ma'lumotlarning kompleks bahosiga asoslanadi. Bitta tekshiruv usulini alohida qo'llash yetarli emas va diagnostik xatolarga olib kelishi mumkin, ayniqsa kasallikning erta bosqichlarida yoki atipik kechishida.

3.5.1. Klinik diagnostika

Klinik tekshiruv diagnostikaning birinchi va majburiy bosqichi hisoblanadi.

Pemfiguslarning umumiy klinik belgilari:

- tez yorilishga moyil, yupqa qopqoqli so'lg'in pufaklarning mavjudligi;
- og'riqli eroziyalar hosil bo'lishi;
- ijobiy Nikolskiy simptomi;
- surunkali retsidivlanuvchi kechish.

Turli shakllarning klinik farqlari:

- Pemfigus vulgaris: og'iz bo'shlig'i shilliq pardasining erta va ko'pincha izolyatsiyalangan zararlanishi, aniq og'riq, ovqat qabul qilishning qiyinlashishi; teri ko'rinishlari keyinroq qo'shilishi mumkin.
- Pemfigus foliaceus: asosan terining zararlanishi, shilliq pardalar zararlanishining bo'lmasligi; klinika ko'pincha tipik pufaklarsiz po'stloqlar va eritematoz-skvamoz o'choqlar bilan ifodalanadi.
- IgA-pemfigus: papulo-pustulyoz elementlar, ko'pincha gerpetiform yoki halqasimon joylashuv bilan; qichishish klassik pemfigusga qaraganda kuchliroq ifodalangan.

- Paraneoplastik pemfigus: og'ir, chidamli mukozit, toshmalar polimorfizmi, pufakli, eroziv va lixenoid elementlarning uyg'unligi; o'sma jarayonini majburiy izlash.

Turli shakllarning klinik xususiyatlari Amagai va soavt., Ruocco va soavt., Malik va soavt., Tsuchisaka va soavt., Zaheri va soavt. tomonidan batafsil tavsiflangan.

3.5.2. Gistologik tekshiruv

Terining gistologik tekshiruvi pufak hosil bo'lish darajasini aniqlashtirish va akantoliz mavjudligini tasdiqlash maqsadida o'tkaziladi. Pemfigusning barcha shakllari uchun keratinotsitlar o'rtasidagi hujayralararo aloqalarning yo'qolishi natijasida yuzaga keladigan intraepidermal pufakning shakllanishi, dermoepidermal birikmaning birlamchi zararlanishi bo'lmagan holda, xarakterlidir, bu pemfiguslarni subepidermal autoimmun dermatozlardan tubdan farqlaydi.

Shakllar o'rtasidagi gistologik farqlar:

- Pemfigus vulgaris — bazal qatlam saqlangan holda suprabazal pufak («qabrlar qatori»).
- Pemfigus foliaceus — subkorneal akantoliz.
- IgA-pemfigus — intraepidermal neytrofil mikroabssesslar.
- Paraneoplastik pemfigus — akantoliz va interfeys dermatitning uyg'unligi.

Shuni ta'kidlash lozimki, gistologik manzara qat'iy spetsifik emas va immunologik usullar bilan birgalikda talqin qilinishi kerak (Butov va soavt.; Kubanov va soavt.).

3.5.3. To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya (PIF)

To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya (PIF) pemfiguslar diagnostikasining «oltin standarti» hisoblanadi va autoimmun pufakli dermatozga shubha qilingan barcha bemorlarda bajarilishi kerak. Tekshiruv terida immun depozitlarning xarakteri va joylashuvini aniqlash imkonini beradi, bu tashxisni verifikatsiya qilish uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega.

Metodika: bioptat perileziональ ravishda, qoida tariqasida zararlanish o'chog'idan 3–5 mm masofada, klinik jihatdan o'zgarmagan yoki minimal o'zgargan teridan olinadi. Material immunoflyuoressent tekshiruv uchun maxsus transport muhitiga joylashtiriladi va formalinda fiksatsiya qilinmaydi, chunki formalin fiksatsiyasi immun komplekslarni buzadi va PIF o'tkazishni imkonsiz qiladi.

Turli shakllarda tipik topilmalar:

- Pemfigus vulgaris va foliaceus — epidermisda IgG va/yoki C3 ning hujayralararo («to'rsimon») yog'dulanishi;

- IgA-pemfigus — IgA ning hujayralararo yog'dulanishi;
- Paraneoplastik pemfigus — IgG ning hujayralararo yog'dulanishi, ko'pincha dermoepidermal birikma bo'ylab chiziqli depozitlar bilan birgalikda.

PIF pemfiguslarni bazal membrana bo'ylab chiziqli yog'dulanish aniqlanadigan subepidermal bulloz dermatozlardan ishonchli tarzda farqlash imkonini beradi (Schmidt, Zillikens; Hashimoto va soavt.).

3.5.4. Serologik usullar (IFA)

Serologik tekshiruv usullari (IFA) aylanib yuruvchi autoantitanachalarni aniqlash va miqdoriy baholash uchun qo'llaniladi.

IFA ning diagnostik ahamiyati:

- Pemfigus vulgaris — DSG3 ± DSG1 ga qarshi antitanachalar;
- Pemfigus foliaceus — DSG1 ga qarshi antitanachalar;
- IgA-pemfigus — desmokollinlarga (DSC1–3) qarshi antitanachalar;
- Paraneoplastik pemfigus — autoantitanachalarning keng spektri (envoplakin, periplakin, desmoplakin, DSG1/3, epiplakin).

Antitanachalar titrlari kasallik faolligi bilan korrelyatsiyalanadi va terapiya samaradorligini monitoring qilish uchun ishlatiladi (Amagai va soavt.; Malik va soavt.; Ishii va soavt.).

3.5.5. Differensial diagnostika

Pemfiguslarning differensial diagnostikasi birinchi navbatda quyidagilar bilan o'tkaziladi:

- subepidermal bulloz dermatozlar (bulloz pemfigoid, shilliq-dominant pemfigoid) bilan, ularda akantoliz bo'lmaydi va bazal membrana bo'ylab IgG/C3 ning chiziqli yog'dulanishi aniqlanadi;
- irsiy akantolitik dermatozlar (Xeyli–Xeyli kasalligi, Dare kasalligi) bilan, ular manfiy PIF va oilaviy anamnez bilan tavsiflanadi;
- terining infeksion va toksik-allergik pufakli zararlanishlari bilan.

Ushbu kasalliklar guruhlari o'rtasidagi asosiy diagnostik farqlar Kubanov va soavt., Schmidt va Zillikens, Fine va soavt. ishlarida batafsil bayon etilgan.

3.6. Davolash prinsiplari

Pemfiguslarni davolash autoimmun yallig'lanish jarayonini bostirish, akantolizni to'xtatish, klinik-immunologik remissiyaga erishish va uni mumkin qadar minimal dorivor yuklama bilan qo'llab-quvvatlashga qaratilgan (Ruocco va soavt., 2013; Malik va soavt., 2021).

Zamonaviy terapevtik yondashuvlar tizimli glyukokortikosteroidlar, immunosupressiv preparatlar va nishonli biologik terapiyaning kombinatsiyalangan qo'llanilishiga asoslangan bo'lib, bu kasallik patogenezi haqidagi zamonaviy tasavvurlarni aks ettiradi (Amagai va soavt.,

1991; Hertl va soavt., 2006).

3.6.1. Terapiyaning umumiy prinsiplari

Davolashning kalit maqsadlari yangi pufaklar paydo bo'lishini tez to'xtatish, teri va shilliq pardalar eroziyalarining epitelizatsiyasi, autoantitanachali jarayon faolligini pasaytirish va kasallik retsidivlarining oldini olishdir (Malik va soavt., 2021; Kershenovich va soavt., 2014).

Terapiya tashxis qo'yilgandan so'ng iloji boricha ertaroq boshlanishi va dinamik klinik-laborator nazorat ostida o'tkazilishi kerak.

3.6.2. Tizimli glyukokortikosteroidlar

Tizimli glyukokortikosteroidlar pemfigusning barcha klinik shakllarida induksion terapiyaning asosi hisoblanadi va kasallik ustidan tez nazoratni ta'minlaydi (Chams-Davatchi va soavt., 2007; Beissert va soavt., 2010).

Tizimli glyukokortikosteroidlar (GKS) pemfigusning barcha shakllarida remissiyani induksiya qilishda birinchi qator preparat hisoblanadi. Ularni tayinlash tashxis tasdiqlangandan so'ng darhol ko'rsatiladi, ayniqsa shilliq pardalar zararlanishida va tarqalgan teri jarayonida.

Boshlang'ich terapiya (induksion faza)

Pemfigusda boshlang'ich terapiya (induksion faza) autoimmun faollikni tez bostirishga va yangi pufaklar hosil bo'lishini to'xtatishga qaratilgan. Birinchi qator preparat sifatida per os tayinlanadigan tizimli glyukokortikosteroid — prednizolon qoladi. Tavsiya etiladigan boshlang'ich doza kasallikning yengil va o'rtacha og'ir kechishida 0,5–1,0 mg/kg/sut, og'ir kechishida 1,0–1,5 mg/kg/sut ni tashkil etadi va tez avj oluvchi yoki hayotra xavf soluvchi jarayonda 2 mg/kg/sut ga yetishi mumkin. Kasallik ustidan kutilgan klinik nazorat, ya'ni yangi elementlar paydo bo'lishining to'xtashi va eroziyalar epitelizatsiyasining boshlanishi, odatda 7–14 kun ichida erishiladi.

Puls-terapiya (og'ir shakllarda)

Kasallikning og'ir shakllarida tizimli glyukokortikosteroidlar bilan puls-terapiya qo'llaniladi. Uni o'tkazish ko'rsatmalari massiv teri zararlanishi, aniq mukozit, standart peroral terapiyaga chidamlilik, shuningdek jarayonning tez avj olishidir. Bunday hollarda metilprednizolon vena ichiga sutkasiga 500–1000 mg dozada uch ketma-ket kun davomida tayinlanadi, so'ngra tegishli qo'llab-quvvatlovchi dozadagi prednizolonning peroral qabuliga o'tiladi.

Kasallik nazoratiga erishish mezonlari

Nazorat quyidagi hollarda erishilgan hisoblanadi:

- yangi pufaklar paydo bo'lishining to'xtashi;
- mavjud eroziyalar epitelizatsiyasining boshlanishi;
- shilliq pardalar og'rig'ining kamayishi;
- bemorning umumiy holatining barqarorlashishi.

Odatda bu terapiyaning 2–3 haftasidan so'ng yuz beradi.

Dozani pasaytirish (konsolidatsiya fazasi)

Kasallik ustidan klinik nazoratga erishilgandan so'ng konsolidatsiya fazasi boshlanadi, uning maqsadi remissiyani saqlagan holda tizimli glyukokortikosteroidlar dozasini bosqichma-bosqich pasaytirishdir. Pasaytirish bosqichma-bosqich va nazorat qilinadigan bo'lishi kerak, chunki dozani keskin kamaytirish retsidivning yuqori xavfi bilan bog'liq (Ahmed va soavt., 2006; Chams-Davatchi va soavt., 2007). Jarayon barqarorlashgandan so'ng prednizolon dozasini har 1–2 haftada 5–10 mg ga, taxminan 0,5 mg/kg/sut darajasiga yetguncha kamaytirish tavsiya etiladi, shundan so'ng pasaytirish sur'ati sekinlashtiriladi — kuchayish klinik belgilari bo'lmaganda har 2–4 haftada taxminan 5 mg. Dozani asossiz tez pasaytirish kasallik retsidivining eng ko'p uchraydigan sabablaridan biridir.

Qo'llab-quvvatlovchi terapiya

Qo'llab-quvvatlovchi terapiya prednizolonning minimal samarali dozasini, qoida tariqasida 5–10 mg/sut, 6–12 oy davomida klinik dinamika va immunologik ko'rsatkichlarga qarab individual korreksiya bilan qabul qilishni nazarda tutadi. Preparatni to'liq bekor qilish kamida 12 oy davom etadigan barqaror klinik remissiyada, yangi elementlar paydo bo'lmaganda va desmogleinlarga qarshi antitanachalarning past yoki manfiy titrlarida mumkin.

Turli shakllardagi xususiyatlar

Glyukokortikosteroid terapiyasining xususiyatlari pemfigusning klinik-morfologik shakli va jarayonning ifodalanganligiga bog'liq. Kasallikning eng og'ir shakli sifatida pemfigus vulgarisda ko'pincha prednizolonning yuqoriroq boshlang'ich dozalarini — 1–1,5 mg/kg/sut chegarasida tayinlash talab qilinadi. Yuzaroq zararlanish va, qoida tariqasida, kamroq ifodalangan tizimli ko'rinishlar bilan tavsiflanadigan pemfigus foliaceusda terapiyani 0,5–1 mg/kg/sut dozalardan boshlash mumkin. IgA-pemfigus ko'pincha glyukokortikosteroidlarning o'rtacharoq dozalariga javob beradi; ayrim hollarda uning immunopatologik xususiyatlarini hisobga olgan holda muqobil terapevtik sxemalar qo'llaniladi.

To'rt haftadan ortiq davom etadigan tizimli glyukokortikosteroid terapiyasini o'tkazishda steroid bilan bog'liq asoratlarning oldini olish majburiydir. Kalsiy preparatlarini sutkasiga 1000–1500 mg dozada va D vitaminini 800–2000 XB/sut dozada tayinlash, osteoporoz xavf omillari mavjud bo'lganda esa bisfosfonatlarni qo'llash masalasini ko'rib chiqish tavsiya etiladi. Glikemiya darajasi va arterial bosimni muntazam nazorat qilish, gastroprotektsiya uchun proton pompasi ingibitorlaridan foydalanish,

shuningdek klinik ko'rsatmalar bo'yicha infeksion asoratlarning oldini olishni o'tkazish zarur. Shuni ta'kidlash lozimki, glyukokortikosteroidlar bilan uzoq muddatli monoterapiya tizimli nojo'ya ta'sirlarning yuqori xavfi tufayli tavsiya etilmaydi va steroid tejovchi preparatlardan foydalanish bilan kombinatsiyalangan yondashuvni talab qiladi.

3.6.3. Steroid tejovchi immunosupressiv terapiya

Steroid tejovchi immunosupressorlarni tayinlash o'rtacha og'ir va og'ir kechishda pemfigusning kompleks terapiyasining majburiy komponenti hisoblanadi. Ularni qo'llash quyidagilarga imkon beradi:

- tizimli glyukokortikosteroidlarning kumulyativ dozasini pasaytirish;
- steroid bilan bog'liq asoratlar xavfini kamaytirish;
- barqaror remissiya chastotasini oshirish;
- retsidivlar chastotasini pasaytirish (Beissert va soavt., 2010; Malik va soavt., 2021).

Immunosupressiv preparatlarni GKS bilan tizimli terapiyani boshlash bilan bir vaqtda yoki davolashning dastlabki 2–4 haftasida tayinlash tavsiya etiladi.

Tayinlash ko'rsatmalari

- pemfigusning o'rtacha og'ir va og'ir kechishi;
- prednizolonning ≥1 mg/kg/sut boshlang'ich dozasiga ehtiyoj;
- GKS dozasini pasaytirishda retsidiv;
- steroidga bog'liqlik;
- GKS ning aniq nojo'ya ta'sirlari rivojlanishi;
- glyukokortikosteroidlar bilan uzoq muddatli terapiyaga qarshi ko'rsatmalar.

Azatioprin

Ta'sir mexanizmi: purinlar sintezini ingibirlaydi va T- hamda B-limfotsitlar proliferatsiyasini bostiradi.

Doza: 1,5–2,5 mg/kg/sut ichga.

Tayinlashdan oldin miyelotoksiklik xavfini kamaytirish uchun TPMT (tiopurin-metiltransferaza) faolligini aniqlash tavsiya etiladi. Ta'sir 4–8 haftadan so'ng boshlanadi.

Monitoring: dastlabki 2 oyda har 1–2 haftada UAT (umumiy qon tahlili), keyin — oyiga bir marta ALT, AST nazorati. Ko'proq pemfigus vulgaris va foliaceusda qo'llaniladi. Samaradorligi randomizatsiyalangan tadqiqotlarda tasdiqlangan (Beissert va soavt., 2010).

Mikofenolat mofetil

Ta'sir mexanizmi: guanozin nukleotidlari sintezini ingibirlash yo'li bilan B- va T-limfotsitlar proliferatsiyasini selektiv ravishda bostiradi.

Doza: 2–3 g/sut ichga (2 marta qabulda). Ta'sir 4–6 haftadan so'ng

boshlanadi. Afzalliklari azatioprin bilan solishtirganda yaxshiroq ko'tarilishi va gepatotoksiklikning kamroq xavfidir. Monitoring: UAT, jigar funksiyalari, infeksion asoratlar nazorati.

Siklosporin

Kamroq, asosan chidamli shakllarda qo'llaniladi. Doza: 3–5 mg/kg/sut. Cheklovlar: nefrotoksiklik, arterial gipertenziya va kreatinin darajasi hamda AB (arterial bosim) nazorati zarurati.

Terapiya davomiyligi. Immunosupressiv terapiya barqaror klinik va immunologik remissiyaga erishilguncha kamida 12–18 oy davomida, holat barqarorlashgandan so'ng dozani bosqichma-bosqich pasaytirish bilan o'tkaziladi.

Samaradorlik mezonlari

- yangi pufaklarning bo'lmasligi;
- prednizolon dozasini ≤10 mg/sut ga pasaytirish;
- anti-DSG titrlarining pasayishi;
- GKS ni kamaytirishga urinishda retsidivlarning bo'lmasligi.

Biologik terapiyaga o'tish standart immunosupressiv terapiyadan 3–4 oy davomida klinik samara bo'lmaganda, kasallik retsidivisiz tizimli glyukokortikosteroidlar dozasini pasaytirish imkonsiz bo'lganda, aniq steroid bilan bog'liq asoratlar rivojlanganda yoki pemfigusning retsidivlanuvchi kechishida ko'rsatiladi; ko'rsatilgan holatlarda tanlov preparati rituksimab bo'lib, uning samaradorligi randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlar ma'lumotlari bilan tasdiqlangan (Joly va soavt., 2017).

3.6.4. Biologik terapiya

Rituksimab — B-limfotsitlarning CD20-antigeniga qarshi ximerik monoklonal antitana — hozirgi vaqtda o'rtacha og'ir va og'ir pemfigusda, shuningdek kasallikning steroidga chidamli va steroidga bog'liq shakllarida tanlov preparati sifatida ko'rib chiqiladi (Ahmed va soavt., 2006; Joly va soavt., 2017). Rituksimab pre-B- va yetuk B-limfotsitlar yuzasidagi CD20-retseptor bilan selektiv ravishda bog'lanadi va ularni quyidagilar orqali eliminatsiya qiladi: antitanaga bog'liq hujayrali sitotoksiklik, komplement vositasidagi liziz va apoptozni induksiya qilish.

B-hujayralarning depletsiyasi desmogleinlar va boshqa desmosomal oqsillarga qarshi patogen autoantitanachalar ishlab chiqarilishining pasayishiga olib keladi, bu akantolizning to'xtashi va kasallikning klinik barqarorlashishi bilan kechadi.

Rituksimab quyidagi hollarda tavsiya etiladi:

- o'rtacha og'ir va og'ir pemfigusda;
- steroidga chidamlilikda;

- steroidga bog'liqlikda;
- retsidivlanuvchi kechishda;
- GKS dozasini tez pasaytirish zarurligida;
- gormonal terapiyaning aniq asoratlari rivojlanganda.

Hozirgi vaqtda uni prednizolonning qisqa kursi bilan kombinatsiyada birinchi qator terapiya sifatida qo'llash imkoniyati tobora ko'proq ko'rib chiqilmoqda (Joly va soavt., 2017).

Klinik amaliyotda rituksimabni yuborishning ikki asosiy sxemasi qo'llaniladi: «revmatologik» deb ataladigan sxema (1000 mg vena ichiga 14 kundan so'ng takroriy yuborish bilan) va «limfoma» sxemasi (375 mg/m² vena ichiga har hafta to'rt hafta davomida). Ikkala sxema ham pemfigusda klinik samaradorlikni namoyish etgan, biroq hozirgi vaqtda ko'proq revmatologik rejim qo'llaniladi.

Rituksimab, qoida tariqasida, prednizolonning qisqa kursi bilan kombinatsiyada, so'ngra glyukokortikosteroidlar dozasini tez pasaytirish bilan qo'llaniladi; konsolidatsiya bosqichida immunosupressorlar bilan uyg'unlashtirish mumkin, bu barqaror remissiya chastotasini oshirish, kumulyativ steroid yuklamani pasaytirish va og'ir asoratlar xavfini kamaytirish imkonini beradi (Ahmed va soavt., 2006; Joly va soavt., 2017).

Terapiya samarasi odatda 2–6 hafta ichida yangi pufaklar paydo bo'lishining to'xtashi bilan namoyon bo'ladi, so'ngra eroziyalar epitelizatsiyasi va anti-DSG1/3 titrlarining pasayishi kuzatiladi; takroriy kurslar klinik retsidivda yoki B-hujayralarning tiklanishida ko'rsatiladi, bunda infeksiyalarga majburiy dastlabki skrining va infuzion reaksiyalar, infeksiyalar hamda gipogammaglobulinemiya xavfi tufayli muntazam laborator monitoring o'tkaziladi.

Rituksimab bilan terapiyani boshlashdan oldin B va C virusli gepatitlarga, OIV-infeksiyaga skrining, faol infeksion jarayonlarni istisno qilish va immunoglobulinlar darajasini baholash majburiydir; davolash davomida infuzion reaksiyalar, infeksiyalar va gipogammaglobulinemiya rivojlanishi xavfini hisobga olgan holda umumiy qon tahlili, immunoglobulinlar darajasi va infeksion asoratlarning klinik belgilari muntazam nazorat qilinadi.

Pemfigusni davolashning zamonaviy strategiyasida rituksimab zaxira emas, balki kasallik ustidan erta nazoratni ta'minlash, steroid yuklamani minimallashtirish va o'rtacha og'ir hamda og'ir shakllarda barqaror remissiyaga erishish imkonini beradigan kalit patogenetik asoslangan preparatlardan biri sifatida ko'rib chiqiladi.

Rituksimabning samaradorligi yirik randomizatsiyalangan klinik

tadqiqotlar, jumladan glyukokortikosteroidlar bilan monoterapiyaga nisbatan barqaror remissiyaning yuqoriroq chastotasini namoyish etgan Ritux-3 tadqiqoti bilan tasdiqlangan (Joly va soavt., 2017).

3.6.5. Kombinatsiyalangan davolash sxemalari

Tizimli glyukokortikosteroidlar, steroid tejovchi immunosupressiv preparatlar va, ko'rsatmalar bo'yicha, biologik terapiyani o'z ichiga olgan kombinatsiyalangan pemfigus terapiyasi patogenetik nuqtai nazardan eng asoslangan hisoblanadi, chunki u autoimmun yallig'lanishning gumoral va hujayrali mexanizmlariga bir vaqtda ta'sir ko'rsatish, autoantitanachalar ishlab chiqarilishini bostirish va akantoliz rivojlanishining oldini olish imkonini beradi (Hertl va soavt., 2006; Malik va soavt., 2021).

Kombinatsiyalangan sxemalarni qo'llash klinik nazoratga tezroq erishish, glyukokortikosteroidlar kumulyativ dozasini pasaytirish, retsidivlar chastotasini kamaytirish va kasallikning uzoq muddatli prognozini yaxshilashga yordam beradi, ayniqsa pemfigusning o'rtacha og'ir va og'ir shakllarida.

3.6.6. Mahalliy terapiya

Pemfigusda mahalliy terapiya yordamchi xarakterga ega va tizimli davolash bilan uyg'unlikda qo'llaniladi; uning asosiy vazifalari eroziv yuzalar epitelizatsiyasini tezlashtirish, ikkilamchi bakterial va zamburug'li infeksiyaning oldini olish, og'riq sindromini kamaytirish va bemorlar hayot sifatini yaxshilashdir (Ruocco va soavt., 2013; Malik va soavt., 2021).

Mahalliy terapiyaning asosiy yo'nalishlari.

Cheklangan teri o'choqlarida va kasallik regressi bosqichida yuqori faol topik glyukokortikosteroidlar qo'llanilishi mumkin, ular pemfigusning lokal shakllarida tizimli terapiyaga qo'shimcha sifatida, pemfigus foliaceusning yengil kechishida esa qat'iy vrach nazorati ostida vaqtinchalik monoterapiya sifatida ishlatiladi; preparatlar yallig'lanish ko'rinishlari klinik kamayguncha faol o'choqlarga sutkasiga 1–2 marta suriladi.

Eroziyalarning antiseptik ishlovi ikkilamchi infeksiyaning oldini olish maqsadida o'tkaziladi va antiseptiklarning suvli eritmalaridan foydalanish, spirtsiz yumshoq tozalovchi vositalar va eroziv yuzalarni ehtiyotkorlik bilan ishlashni o'z ichiga oladi; bunda og'riq sindromini va epiteliy zararlanishini kuchaytirishi mumkin bo'lgan agressiv spirt saqlovchi eritmalardan qochish kerak.

Eroziv yuzalarni parvarish qilish yara bitiruvchi vositalarni qo'llash, atravmatik bog'lovlardan foydalanish va yara muhitining optimal namligini saqlashni, keng zararlanishlarda esa epitelizatsiyani tezlashtirishga va og'riq sezgilarini kamaytirishga yordam beradigan zamonaviy bog'lash

materiallarini qo'llashni nazarda tutadi.

Og'iz bo'shlig'i shilliq pardasi zararlanganda, ayniqsa pemfigus vulgaris va paraneoplastik pemfigusda, gel yoki chayqash shaklidagi topik glyukokortikosteroidlar, antiseptik eritmalar, mahalliy og'riqsizlantiruvchi vositalar va ta'sirlantiruvchi ovqatni istisno qilgan tejamkor parhez ko'rsatiladi; davolashning majburiy komponenti og'iz bo'shlig'i gigiyenasini puxta saqlashdir.

Ikkilamchi infeksiyalanish belgilari paydo bo'lganda (yiringli ajralma, og'riqning kuchayishi, tana haroratining ko'tarilishi) klinik ko'rsatmalar bo'yicha mahalliy yoki tizimli antibakterial preparatlar tayinlanadi.

Shuni ta'kidlash lozimki, mahalliy terapiya pemfigusni davolashning mustaqil usuli sifatida ko'rib chiqilishi mumkin emas, biroq uni oqilona qo'llash teri ko'rinishlari regressini tezlashtirishga, asoratlar xavfini kamaytirishga, og'riq sindromini pasaytirishga va bemorning o'tkazilayotgan tizimli terapiyaga sodiqligini oshirishga yordam beradi.

3.6.7. Terapiya xavfsizligini nazorat qilish

Tizimli glyukokortikosteroid, immunosupressiv va biologik terapiya oluvchi bemorlar infeksion, metabolik, gematologik va dorivor asoratlarning yuqori xavfi tufayli muntazam klinik va laborator monitoringga muhtoj (Ahmed va soavt., 2006; Malik va soavt., 2021).

Klinik kuzatuv teri va shilliq jarayon faolligini dinamik baholash, tana vazni va arterial bosim darajasini nazorat qilish, infeksion asoratlar belgilarini o'z vaqtida aniqlash, shuningdek shishlar, giperglikemiya, miopatiya va psixoemotsional holat o'zgarishlari kabi steroid toksikligi simptomlarini baholashni o'z ichiga oladi. Muhim jihat bemorning umumiy holati va terapiyaga chidamliligini muntazam baholashdir.

Laborator monitoring

Glyukokortikosteroidlar bilan terapiyada:

- umumiy qon tahlili;
- och qoringa glikemiya;
- elektrolitlar;
- lipid profili (ko'rsatmalar bo'yicha).

Immunosupressorlar tayinlanganda:

- umumiy qon tahlili (leykotsitlar, trombotsitlar);
- ALT, AST;
- kreatinin (ko'rsatmalar bo'yicha);
- zarurat bo'lganda infeksion markerlar nazorati.

Rituksimab bilan terapiyada:

- umumiy qon tahlili;

- immunoglobulinlar darajasi;
- B gepatitiga skrining (reaktivatsiya);
- opportunistik infeksiyalar belgilarini monitoring qilish.

Asoratlar profilaktikasi

- osteoporoz profilaktikasi (kalsiy, D vitamini, ko'rsatmalar bo'yicha — bisfosfonatlar);
- GKS ni uzoq qabul qilishda gastroprotektsiya;
- giperglikemiyani nazorat qilish va korreksiyalash;
- ko'rsatmalar bo'yicha vaksinatsiya (immunosupressiv terapiyani boshlashdan oldin).

Kuzatuv chastotasi

- induksiya fazasida — har 2–4 haftada;
- barqaror remissiyada — har 2–3 oyda;
- biologik terapiyada — klinik vaziyatni hisobga olgan holda individual.

Terapiya xavfsizligini muntazam monitoring qilish pemfigusli bemorlarni olib borishning majburiy komponenti bo'lib, asoratlarni o'z vaqtida aniqlash, davolashni korreksiyalash va uzoq muddatli immunosupressiyada og'ir noxush hodisalar xavfini kamaytirish imkonini beradi.

Pemfiguslar akantolitik (intraepidermal) autoimmun pufakli dermatozlarning geterogen guruhini tashkil etadi, ularning asosida epidermisning desmosomal oqsillariga qarshi autoantitanachalar ishlab chiqarilishi, akantoliz rivojlanishi va intraepidermal pufaklar shakllanishi yotadi. Kasallik patogenezi haqidagi zamonaviy tasavvurlar gumoral immun javobning kalit rolini hujayrali immun mexanizmlarning faol ishtirokida tasdiqlaydi, bu immunosupressiv va biologik terapiyaning patogenetik asosliligini belgilaydi.

Pemfiguslarning klinik kechishi cheklangan teri shakllaridan tortib shilliq pardalar zararlanishi va tizimli asoratlar bilan og'ir, hayotga xavf soluvchi holatlargacha o'zgaradi. Diagnostika klinik manzara, gistologik tekshiruv, to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya va serologik usullarning kompleks bahosiga asoslanadi, bu pemfiguslarni subepidermal bulloz dermatozlardan va irsiy akantolitik kasalliklardan farqlash imkonini beradi.

Davolashning zamonaviy strategiyasi kasallik ustidan erta nazorat, autoantitanachali jarayonni bostirish, kumulyativ steroid yuklamani minimallashtirish va barqaror klinik-immunologik remissiyaga erishishga qaratilgan. Tizimli glyukokortikosteroidlar, steroid tejovchi immunosupressorlar va rituksimabni o'z ichiga olgan kombinatsiyalangan terapiya sxemalaridan foydalanish kasallik prognozini sezilarli darajada

yaxshiladi va kortikosteroidlargacha bo'lgan davrga nisbatan o'limni pasaytirdi.

Shunday qilib, o'z vaqtida diagnostika, patogenetik asoslangan terapiya va davolash xavfsizligini tizimli monitoring qilish zamonaviy klinik amaliyotda pemfigusli bemorlarni muvaffaqiyatli olib borishning kalit shartlari hisoblanadi.

4-BOB. SUBEPIDERMAL AUTOIMMUN PUFAKLI DERMATOZLAR (PEMFIGOIDLAR)

4.1. Umumiy patogenetik mexanizmlar

Subepidermal autoimmun pufakli dermatozlar (pemfigoidlar) dermoepidermal birikma tuzilmalarining immun zararlanishi natijasida pufaklar hosil bo'lishi bilan tavsiflanadigan kasalliklar guruhini tashkil etadi. Pemfiguslardan farqli o'laroq, pemfigoidlarda akantoliz rivojlanmaydi, pufak esa bazal membrana darajasida epidermisning dermadan ajralishi bilan shakllanadi.

Kalit patogenetik mexanizm gemidesmosomalar va bazal membrana komponentlariga qarshi yo'naltirilgan, asosan IgG (kamroq IgA) sinf autoantitanachalarining hosil bo'lishidir. Antitanachalarning nishon antigenlar bilan bog'lanishi komplementning faollashishiga, neytrofillar va eozinofillar xemotaksisiga, proteazalarning ajralishiga va keyingi dermoepidermal birikma tuzilmalarining buzilishiga olib keladi (Schmidt va Zillikens; Hashimoto va soavt.).

Immunoyallig'lanish jarayoni eritematoz yoki o'zgarmagan teri foniga zich, taranglashgan pufaklarning shakllanishi bilan kechadi. Pemfiguslardan farqli o'laroq, pemfigoidlarda pufak qopqog'i mustahkamligini saqlaydi, chunki epidermis morfologik jihatdan intakt bo'lib qoladi.

Patogenezda yetakchi rolni quyidagilar o'ynaydi:

- gemidesmosomalar komponentlariga qarshi autoantitanachalar;
- komplementga bog'liq kaskadning faollashishi;
- neytrofillar va eozinofillarning ishtiroki;
- proteolitik fermentlarning (jumladan matriks metalloproteinazalarning) ajralishi;
- lamina lucida va bazal membrananing boshqa tuzilmalarining zararlanishi.

Shunday qilib, pemfigoidlar asosida pufak hosil bo'lishining subepidermal mexanizmi yotadi, u pemfiguslardagi akantolitik jarayondan tubdan farq qiladi.

4.2. Dermoepidermal birikma antigenlari va ularning klinik ahamiyati

Dermoepidermal birikma epidermisning dermaga mustahkam birikishini ta'minlaydigan murakkab tuzilma-funksional kompleksni ifodalaydi. Ushbu kompleks tarkibiga gemidesmosomalar, bazal membrana va yakor fibrillalari kiradi, ular autoimmun agressiya nishoniga aylanishi mumkin.

Subepidermal autoimmun pufakli dermatozlar rivojlanishida ishtirok etadigan asosiy antigenlarga quyidagilar kiradi:

1. BP180 (XVII tip kollagen)

Lamina lucida zonasida joylashgan gemidesmosomalarning transmembran oqsili. BP180 ga qarshi antitanachalar bulloz pemfigoidda yetakchi hisoblanadi va komplement vositasidagi yallig'lanishning boshlanishida kalit rol o'ynaydi.
Klinik ahamiyati:

- antitanachalar titri kasallik faolligi bilan korrelyatsiyalanadi;
- terapiyani monitoring qilish uchun IFA dan foydalanish.

2. BP230
Gemidesmosomalarning hujayra ichidagi komponenti. BP230 ga qarshi antitanachalar bulloz pemfigoidda aniqlanadi, biroq ularning patogenetik roli BP180 ga nisbatan kamroq ifodalangan.
Klinik ahamiyati:

- qo'shimcha diagnostik marker;
- kasallikning cheklangan shakllarida aniqlanishi mumkin.

3. Laminin 332
Epidermisning dermaga adgeziyasida ishtirok etadigan bazal membrana komponenti. Laminin 332 ga qarshi antitanachalar shilliq pemfigoidning shakllaridan biri uchun xarakterli va muhim klinik ahamiyatga ega, chunki ular onkologik jarayonlar bilan assotsiatsiyalanishi mumkin.
4. VII tip kollagen
Yakor fibrillalarining asosiy komponenti. VII tip kollagenga qarshi antitanachalar orttirilgan bulloz epidermolizda aniqlanadi.
Klinik ahamiyati:

- chandiqlar va miliumlar shakllanishi;
- shilliq pardalar zararlanishi bilan surunkali kechish.

Immunopatologik xususiyatlar
Subepidermal bulloz dermatozlar uchun quyidagilar xarakterli:

- to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiyada bazal membrana bo'ylab IgG va/yoki C3 ning chiziqli cho'kishi;
- gistologik tekshiruvda subepidermal pufak;
- akantolizning bo'lmasligi.

Spetsifik antigenni aniqlash quyidagilar uchun muhim ahamiyatga ega:

- nozologik shaklni aniqlashtirish;
- kasallik prognozi;
- chandiqlanish xavfini baholash;
- neoplastik jarayonlar bilan ehtimoliy assotsiatsiyani aniqlash;
- terapiya taktikasini tanlash.

Subepidermal autoimmun pufakli dermatozlar immunopatologik jihatdan geterogen kasalliklar guruhini tashkil etadi, ularning asosida dermoepidermal birikma tuzilmalarining autoantitanachali zararlanishi

yotadi. Nishon antigenni identifikatsiya qilish nafaqat tashxisni tasdiqlash, balki kasallikning klinik variantini, prognozini va individual terapevtik strategiyani aniqlash imkonini beradi.

4.3. Bulloz pemfigoid

4.3.1. Umumiy tavsif

Bulloz pemfigoid (BP) — subepidermal autoimmun pufakli dermatozlarning eng ko'p uchraydigan shakli bo'lib, asosan keksa yoshdagi shaxslarda uchraydi. Kasallik dermoepidermal birikma tuzilmalarining autoimmun zararlanishi natijasida eritematoz yoki urtikarsimon fonda taranglashgan pufaklarning hosil bo'lishi bilan tavsiflanadi.

Patogenez asosida gemidesmosomalar komponentlariga — birinchi navbatda BP180 (XVII tip kollagen) va BP230 ga qarshi IgG sinf autoantitanachalarining hosil bo'lishi yotadi, bu komplementning faollashishiga, eozinofillar va neytrofillarning jalb qilinishiga va keyingi subepidermal pufakning shakllanishiga olib keladi (Schmidt va Zillikens; Hashimoto va soavt.).

4.3.2. Bulloz pemfigoid patogenezi

Bulloz pemfigoid dermoepidermal birikma komponentlariga, asosan transmembran oqsil BP180 (XVII tip kollagen) va hujayra ichidagi oqsil BP230 ga immun tolerantlikning yo'qolishi natijasida rivojlanadigan autoimmun kasallikdir.

Yosh xususiyatlari

Kasallik asosan 60–70 yoshdan katta shaxslarda rivojlanadi, bu quyidagilar bilan tavsiflanadigan immun qarish fenomeni (immunosenescence) bilan bog'lanadi:

- T-hujayrali javob regulyatsiyasining buzilishi;
- T-regulyator hujayralar funksiyasining pasayishi;
- autoantitanacha hosil qilishga moyillikning oshishi;
- surunkali subklinik yallig'lanish («inflammaging»).

Immun tizimning yoshga bog'liq disregulyatsiyasi patologik B-hujayrali javobning shakllanishiga va BP180 ga qarshi IgG sinf (asosan IgG1 va IgG4) autoantitanachalar ishlab chiqarilishiga yordam beradi.

Autoantitanachalar hosil bo'lish mexanizmlari

Patogenezning kalit bo'g'inlariga quyidagilar kiradi:

- gemidesmosomalar komponentlariga immun tolerantlikning buzilishi;
- BP180 ning NC16A-domeniga antitanachalar ishlab chiqarilishi bilan B-limfotsitlarning faollashishi;
- antitanachalarning lamina lucida zonasidagi antigenlar bilan bog'lanishi;
- komplementning (C3) faollashishi;

- eozinofillar va neytrofillar xemotaksisi;
- proteazalarning ajralishi va bazal membrana tuzilmalarining buzilishi;
- subepidermal pufakning shakllanishi.

Eozinofillar ayniqsa muhim rol o'ynaydi, bu bulloz pemfigoidni pemfiguslardan farqlaydi, ularда yetakchi mexanizm aniq ifodalangan komplement vositasidagi yallig'lanishsiz akantolizdir.

Bulloz pemfigoid spontan rivojlanishi mumkin, biroq ayrim hollarda autoimmun jarayonni induksiya qiladigan yoki modullaydigan provokatsiyalovchi omillar aniqlanadi. Dorivor triggerlarга ayrim preparat guruhlari, jumladan diuretiklar, ba'zi antibiotiklar, DPP-4 ingibitorlari (gliptinlar) va neyroleptiklar kiradi, ularni qabul qilish kasallik boshlanishi bilan assotsiatsiyalanishi mumkin.

Bulloz pemfigoidning nevrologik patologiya, xususan Parkinson kasalligi, demensiya va boshdan kechirilgan insult bilan aloqasi aniqlangan; BP180 antigenlarining nerv to'qimasida ekspressiyasi kesishgan autoimmun javobning shakllanishiga yordam berishi mumkin deb taxmin qilinadi.

Qo'shimcha triggerlar sifatida fizik omillar (teri jarohatlari, kuyishlar, nur terapiyasi), shuningdek infeksiyalar va vaksinatsiya ko'rib chiqiladi, ular moyil shaxslarda immun pusatuvchi mexanizmlar bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Ayrim hollarda muayyan HLA-allellar bilan assotsiatsiyalar aniqlanadi, biroq irsiy moyillik pemfigusga qaraganda sezilarli darajada kuchsizroq ifodalangan.

Shunday qilib, bulloz pemfigoid asosan keksa bemorlarda immun tizimning yoshga bog'liq disregulyatsiyasi va trigger omillar ta'siri fonida rivojlanadi, bu BP180 va BP230 ga qarshi autoantitanachalar ishlab chiqarilishiga, komplementning faollashishiga va dermoepidermal birikmaning yallig'lanishli buzilishiga hamda subepidermal pufakning shakllanishiga olib keladi.

4.3.3. Klinik manzara

Bulloz pemfigoid asosan keksa yoshdagi shaxslarda (ko'pincha 60–70 yoshdan katta) rivojlanadi va bir necha haftadan bir necha oygacha davom etishi mumkin bo'lgan prodromal faza bilan kasallikning bosqichma-bosqich boshlanishi bilan tavsiflanadi (Schmidt va Zillikens; Myers va Culton).

Prodromal (prebulloz) davr

Erta bosqichlarda bulloz pemfigoid urtikar, eritematoz yoki ekzematoz toshmalar, papulyoz elementlar va klinik jihatdan dermatit yoki eshakemni

taqlid qiladigan o'choqlar bilan uyg'unlikda intensiv, ko'pincha azoblovchi qichishish bilan namoyon bo'lishi mumkin; bunda ushbu bosqichda bulloz elementlar bo'lmasligi mumkin, bu ko'pincha diagnostik qiyinchiliklarga va tashxis qo'yilishining kechikishiga olib keladi (Daniel va Murrell; Myers va Culton).

Bulloz bosqich

Kasallik avj olishi bilan bulloz bosqich rivojlanadi, u terining subepidermal ajralish darajasi bilan bog'liq tipik taranglashgan pufaklarning shakllanishi bilan tavsiflanadi. Klinik jihatdan tiniq yoki serozli-gemorragik tarkibga ega zich, taranglashgan pufaklar, ular paydo bo'lgandan keyin ham saqlanadigan aniq qichishish, akantolizning bo'lmasligi va natijada manfiy Nikolskiy simptomi kuzatiladi; pufaklar yorilgandan so'ng eroziyalar hosil bo'ladi, ular, qoida tariqasida, chandiqlanishsiz bitadi. Pufaklar ko'pincha eritematoz yoki urtikarsimon teri fonida, kamroq — tashqi tomondan o'zgarmagan teri qoplamida shakllanadi (Schmidt va Zillikens; Hashimoto va soavt.).

Bulloz pemfigoidning tipik joylashuvi tanani, oyoq-qo'llarning bukilish yuzalarini, qorinning pastki qismini va sonlarning ichki yuzalarini o'z ichiga oladi; ancha kamroq kaftlar va tovonlar jalb qilinadi, yuz zararlanishi esa kamdan-kam kuzatiladi.

Bulloz pemfigoidda shilliq pardalar zararlanishi pemfigusga qaraganda ancha kamroq uchraydi va odatda cheklangan xarakterga ega. Ko'pincha og'iz bo'shlig'i shilliq pardasi yakka pufaklar yoki aniq chandiqlanishsiz eroziyalar shaklida jalb qilinadi (Schmidt va Zillikens; Myers va Culton). Shilliq pardalar zararlanishining nisbatan kamdan-kam uchrashi bulloz pemfigoidda autoantitanachali javobning asosan BP180 ning epidermal izoformasiga qarshi yo'naltirilganligi bilan izohlanadi, shilliq-dominant pemfigoid shakllari esa bazal membrananing boshqa komponentlarining jalb qilinishi bilan assotsiatsiyalangan.

Bulloz pemfigoidda pufaklar, qoida tariqasida, chandiq hosil bo'lishisiz bitadi, bu ajralish darajasi bilan bog'liq — pufak dermal tuzilmalarning chuqur zararlanishisiz va keyingi chandiqlanish uchun mas'ul yakor fibrillalarining buzilishisiz lamina lucida chegarasida shakllanadi; pemfigoidning chandiqlanuvchi shakllari va orttirilgan bulloz epidermolizdan farqli o'laroq, dermal karkas morfologik jihatdan saqlangan bo'lib qoladi.

Atipik shakllar

Klassik shakl bilan bir qatorda atipik klinik variantlar mumkin, jumladan aniq pufak hosil bo'lishisiz urtikar shakl, prurigosimon variant, lokal shakllar

va dorivor bulloz pemfigoid; bunday variantlar ko'pincha keksa yoshdagi bemorlarda va hamroh nevrologik patologiyali shaxslarda kuzatiladi (Myers va Culton), bu immun javobning yoshga bog'liq disregulyatsiyasi va hamroh kasalliklarning autoimmun jarayon klinik manifestatsiyasiga ta'siri bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Shunday qilib, bulloz pemfigoid uchun intensiv qichishish, urtikarsimon toshmalar va manfiy Nikolskiy simptomida taranglashgan pufaklarning uyg'unligi xarakterli bo'lib, bu bemor yoshi va immunopatologik tekshiruvlar ma'lumotlari bilan birgalikda pufakli dermatozlarning akantolitik shakllari bilan differensial diagnostika o'tkazish imkonini beradi (Schmidt va Zillikens; Myers va Culton; Hashimoto va soavt.).

4.3.4. Morfologik va immunopatologik xususiyatlar

Gistologik tekshiruv

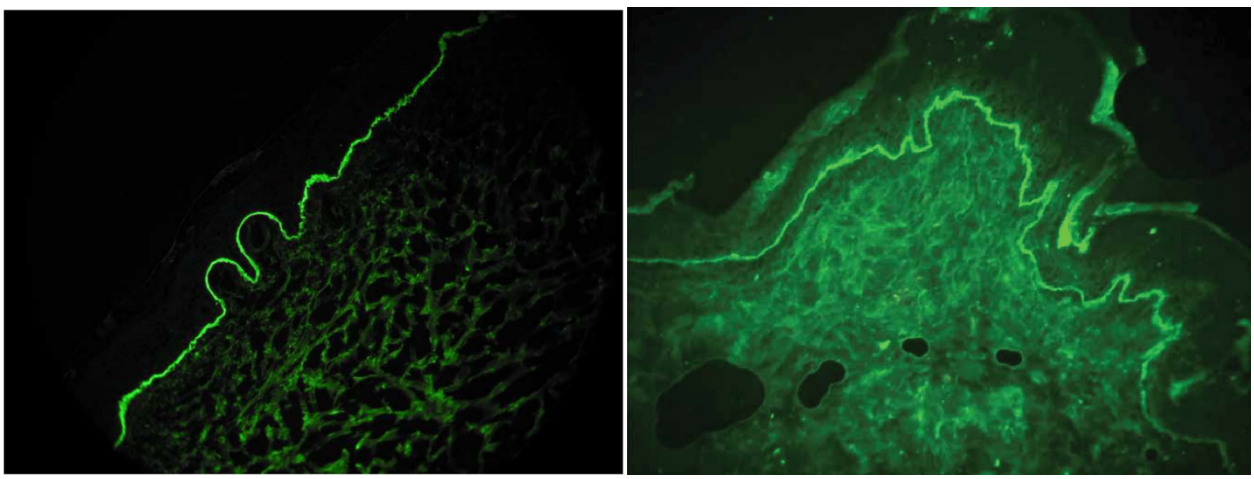
Bulloz pemfigoidda yorug'lik mikroskopiyasida quyidagilar aniqlanadi: epidermal qatlam to'liq saqlangan holda subepidermal pufak; akantolizning bo'lmasligi (bu kasallikni pemfigusdan tubdan farqlaydi); dermaning yuqori qismlarida asosan eozinofillar, shuningdek neytrofillar va limfotsitlar bilan ifodalangan yallig'lanish infiltrati; dermoepidermal birikma zonasida eozinofil mikroabssesslarning shakllanishi ehtimoli.

Ajralishning subepidermal xarakteri pufaklarning klinik zichligi va tarangligini izohlaydi, chunki epidermisning butun qalinligi mustahkam qopqoqni shakllantiradi.

To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya (PIF)

PIF bulloz pemfigoid diagnostikasining oltin standarti hisoblanadi. Tipik manzara: bazal membrana bo'ylab IgG va/yoki C3 ning chiziqli cho'kishi (3-rasm); dermoepidermal birikma bo'ylab bir tekis yog'dulanish; pemfigus uchun xarakterli hujayralararo («to'rsimon») yog'dulanishning bo'lmasligi.

Yog'dulanishning chiziqli xarakteri autoantitanachalarning lamina lucida zonasidagi gemidesmosomalar komponentlariga fiksatsiyasini aks



ettiradi.

3-rasm. Bazal membrana bo'ylab IgG (A) va C3 (B) ning chiziqli cho'kishi.

Bulloz pemfigoidda to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiyada bazal membrana bo'ylab IgG va/yoki C3 ning chiziqli cho'kishi aniqlanadi; immun depozitlarning o'zgaruvchanligi kasallik faolligi, komplement faollashishi darajasi va immun jarayon bosqichi bilan bog'liq, bunda C3 fiksatsiyasi ko'pincha uzoqroq saqlanadi va hatto IgG ning minimal miqdorida ham aniqlanishi mumkin.

Serologik usullar

Serologik diagnostika quyidagilarga qarshi aylanib yuruvchi antitanachalarni aniqlashga asoslangan: BP180 (XVII tip kollagen) — asosiy patogenetik va diagnostik marker; BP230 — qo'shimcha marker. Eng klinik ahamiyatli bo'lganlari BP180 ning NC16A-domeniga qarshi antitanachalardir.

Diagnostik ahamiyati: atipik kechishda tashxisni tasdiqlash; boshqa subepidermal dermatozlar bilan differensiatsiya; kasallik faolligini monitoring qilish. Anti-BP180 titrlari ko'pincha jarayonning klinik faolligi bilan korrelyatsiyalanadi va terapiya samaradorligini baholash hamda retsidivni erta aniqlash uchun ishlatilishi mumkin (Schmidt va Zillikens; Hashimoto va soavt.).

Pemfigusdan farqli o'laroq, bulloz pemfigoidda yetakchi mexanizm akantoliz emas, balki komplement vositasidagi yallig'lanishdir. C3 ning faollashishi eozinofillarni jalb qilishga, proteolitik fermentlarning ajralishiga va subepidermal pufak shakllanishi bilan bazal membrana tuzilmalarining buzilishiga yordam beradi.

Bulloz pemfigoidning kalit diagnostik mezonlari

- gistologiyada subepidermal pufak;
- PIF da bazal membrana bo'ylab IgG va/yoki C3 ning chiziqli cho'kishi;
- qon zardobida BP180 ± BP230 ga qarshi antitanachalarning mavjudligi.

4.3.5. Bulloz pemfigoidni davolash

Bulloz pemfigoidni davolash autoimmun yallig'lanishni bostirish, yangi pufaklar hosil bo'lishini to'xtatish, qichishishni nazorat qilish va mumkin qadar minimal dorivor yuklamada klinik remissiyaga erishishga qaratilgan, ayniqsa keksa yoshdagi bemorlarda (Schmidt va Zillikens; Myers va Culton). Terapiya tanlovi teri jarayoni tarqalganligi darajasi, qichishishning ifodalanganligi, hamroh kasalliklarning mavjudligi va bemor yoshi bilan belgilanadi.

Yengil va lokal kechish

Cheklangan teri ko'rinishlarida yuqori faol topik glyukokortikosteroidlarga ustunlik beriladi. Ko'pincha 0,05% klobetazol propionati qo'llaniladi, u zararlangan uchastkalarga sutkasiga 1–2 marta suriladi. Bir qator tadqiqotlarda yuqori faol topik steroidlarni yetarli darajada qo'llash tizimli asoratlarning kamroq xavfida tizimli terapiya bilan taqqoslanadigan kasallik nazoratini ta'minlashi mumkinligi ko'rsatilgan, bu ayniqsa katta yosh guruhidagi bemorlarda muhim (Schmidt va Zillikens; Daniel va Murrell).

Tarqalgan kechish

Generalizatsiyalangan jarayonda yoki aniq qichishishda tizimli glyukokortikosteroidlarni tayinlash ko'rsatiladi. Prednizolonning tavsiya etiladigan boshlang'ich dozasi 0,5–0,75 mg/kg/sut ni tashkil etadi, so'ngra klinik nazoratga (3–5 kun davomida yangi pufaklarning bo'lmasligi va eroziyalar epitelizatsiyasining boshlanishi) erishilgandan keyin dozani bosqichma-bosqich pasaytiriladi (Schmidt va Zillikens; Myers va Culton). Dozani pasaytirish kasallik retsididividan qochish uchun bosqichma-bosqich o'tkaziladi.

Steroid tejovchi terapiya

Uzoq muddatli davolash zarurligida, glyukokortikosteroidlarga qarshi ko'rsatmalar mavjud bo'lganda yoki nojo'ya ta'sirlar rivojlanganda immunosupressiv preparatlar tayinlanadi: azatioprin; mikofenolat mofetil; metotreksat (ayniqsa keksa bemorlarda past dozalarda). Ushbu preparatlarni tayinlash glyukokortikosteroidlarning kumulyativ dozasini pasaytirish va asoratlar xavfini kamaytirish imkonini beradi (Myers va Culton; Daniel va Murrell).

Og'ir va chidamli shakllar

Og'ir kechishda yoki standart terapiyaning yetarli bo'lmagan samarasida quyidagilarni qo'llash ko'rib chiqiladi: tizimli immunosupressorlar; biologik terapiya (ayrim hollarda — rituksimab). Shuni ta'kidlash lozimki, bulloz pemfigoid asosan komplement vositasidagi kasallik bo'lib, B-hujayrali terapiyaning samaradorligi o'zgarishi mumkin; uni qo'llash individual tarzda ko'rib chiqiladi (Schmidt va Zillikens; Hashimoto va soavt.).

Mahalliy terapiya

Mahalliy terapiya bulloz pemfigoidni davolashning muhim komponenti bo'lib, kasallikning cheklangan shakllarida monoterapiya sifatida ham, tarqalgan jarayonda kombinatsiyalangan davolash tarkibida ham qo'llanilishi mumkin (Schmidt va Zillikens; Daniel va Murrell). Topik glyukokortikosteroidlar. Yuqori faol topik glyukokortikosteroidlar (ko'pincha

0,05% klobetazol propionati) zararlangan teri uchastkalariga sutkasiga 1–2 marta suriladi. Lokal jarayonda ushbu terapiya klinik nazoratga erishish uchun yetarli bo'lishi mumkin. Tarqalgan kechishda mahalliy steroidlar teri ko'rinishlari regressini tezlashtirish va qichishish ifodalanganligini kamaytirish uchun tizimli terapiya bilan kombinatsiyada qo'llaniladi.

Ta'sir mexanizmi quyidagilarni o'z ichiga oladi: yallig'lanish infiltratini bostirish, eozinofillar faollashishini pasaytirish, yallig'lanishni kuchaytiruvchi sitokinlar ishlab chiqarilishini kamaytirish. Pufaklar va eroziyalarga ishlov berish. Yirik taranglashgan pufaklar qopqoqni saqlagan holda ehtiyotkorlik bilan punktsiya qilinishi mumkin, bu og'riq sindromini va ikkilamchi infeksiyalanish xavfini kamaytiradi. Eroziv yuzalar spirtsiz antiseptiklarning suvli eritmalari bilan ehtiyotkorlik bilan ishlov berishni talab qiladi. To'qimalar zararlanishini kuchaytirishi mumkin bo'lgan agressiv eritmalardan qochish kerak.

Keksa bemorlarda davolash xususiyatlari

Bemorlarning aksariyati katta yosh guruhiga tegishli ekanligini hisobga olib, terapiya quyidagilarni hisobga olgan holda o'tkazilishi kerak: steroid bilan induksiyalangan qandli diabet xavfi; arterial gipertenziya; osteoporoz; infeksion asoratlar. Zamonaviy strategiya glyukokortikosteroidlarning minimal samarali dozalaridan foydalanish va dorivor yuklamani pasaytirish uchun steroid tejovchi preparatlarni erta ulashni nazarda tutadi (Myers va Culton).

Terapiya monitoringi

Davolash davrida muntazam nazorat o'tkaziladi: kasallikning klinik faolligi, umumiy qon tahlili, qon glyukozasi, jigar va buyrak funksiyasi ko'rsatkichlari, anti-BP180 titrlari (imkoniyat bo'lganda). Bulloz pemfigoidni davolashning zamonaviy yondashuvi kasallik og'irligi bo'yicha stratifikatsiyaga, yengil kechishda topik glyukokortikosteroidlarni ustuvor qo'llashga, tarqalgan shakllarda tizimli terapiyani tayinlashga va keksa yoshdagi bemorlarda steroid yuklamani minimallashtirishga asoslangan (Schmidt va Zillikens; Myers va Culton; Daniel va Murrell; Hashimoto va soavt.).

4.3.6. Prognoz

Bulloz pemfigoid potensial nazorat qilinadigan autoimmun teri kasalliklariga kiradi, biroq prognoz nafaqat teri jarayoni faolligi, balki bemor yoshi, hamroh patologiya mavjudligi va terapiya asoratlari xavfi bilan ham belgilanadi (Schmidt va Zillikens; Myers va Culton). O'z vaqtida boshlangan va yetarli darajada tanlangan davolashda bemorlarning aksariyatida terapiyaning dastlabki oylarida klinik remissiyaga erishish mumkin. Ayrim

hollarda tizimli glyukokortikosteroidlar dozasini bosqichma-bosqich pasaytirish va dorivor induksiyalangan remissiyaga erishish mumkin.

Prognozga ta'sir qiladigan omillar — bu bemorning keksa yoshi, hamroh nevrologik kasalliklar, teri jarayoni tarqalganligi, qichishish va yallig'lanish komponenti ifodalanganligi, uzoq muddatli tizimli terapiya zarurligi, infeksion asoratlar rivojlanishi. Shuni hisobga olish kerakki, katta yosh guruhidagi bemorlarda o'lim ko'pincha kasallikning o'zi bilan emas, balki tizimli terapiya asoratlari (infeksiyalar, yurak-qon tomir va endokrin patologiyaning dekompensatsiyasi) bilan bog'liq (Myers va Culton).

Remissiya va retsidivlar

Kasallik surunkali retsidivlanuvchi kechishga ega bo'lishi mumkin. Retsidiv xavfi glyukokortikosteroidlar dozasini juda tez pasaytirishda yoki terapiyani muddatidan oldin bekor qilishda saqlanadi. BP180 ga qarshi antitanachalar titrlari jarayon faolligi va kuchayishning potensial xavfining qo'shimcha markeri sifatida ishlatilishi mumkin.

Chandiqlanish

Pemfigoidning chandiqlanuvchi shakllaridan farqli o'laroq, klassik bulloz pemfigoid, qoida tariqasida, chandiqlar hosil bo'lishiga olib kelmaydi, chunki zararlanish chuqur dermal tuzilmalarni buzmasdan lamina lucida darajasi bilan cheklanadi. Shunday qilib, yetarli terapiyada bulloz pemfigoidning teri jarayoniga nisbatan prognozi nisbatan qulay hisoblanadi, biroq bemorlarning umumiy yashovchanligi va hayot sifati ko'p jihatdan yosh, hamroh kasalliklar va tizimli terapiyani oqilona olib borishga bog'liq (Schmidt va Zillikens; Myers va Culton).

4.4. Gestatsion pemfigoid (Pemphigoid gestationis)

Gestatsion pemfigoid — homiladorlik davrida yoki erta tug'ruqdan keyingi davrda yuzaga keladigan kamdan-kam uchraydigan autoimmun subepidermal pufakli dermatoz. Tarixan herpes gestationis nomi bilan ma'lum, biroq gerpes virusiga aloqasi yo'q (Al-Fouzan va soavt., 2006; Lipozenčić va soavt., 2012). Kasallik XVII tip kollagenga (BP180), asosan uning NC16A-domeniga qarshi IgG sinf autoantitanachalar ishlab chiqarilishi natijasida rivojlanadi. Patogenez ko'p jihatdan bulloz pemfigoidga o'xshash, biroq kalit trigger homiladorlik hisoblanadi (Amber va soavt., 2018).

4.4.1. Kalit mexanizmlar

- BP180 bilan kesishgan reaksiyaga kirishuvchi platsentar antigenlarning ekspressiyasi;
- komplementning (C3) faollashishi;
- DEJ zonasida eozinofil yallig'lanish;
- subepidermal pufakning shakllanishi.

HLA-DR3 va HLA-DR4 bilan assotsiatsiya qayd etiladi (Al-Fouzan va soavt., 2006

Gestatsion pemfigoidning xususiyati platsentaning autoimmun jarayonni boshlashda ishtiroki hisoblanadi. Kasallik asosida onaning platsentar antigenlarga qarshi yo'naltirilgan immun javobi va keyingi terining shunga o'xshash tuzilmalariga kesishgan reaktivligi yotadi (Al-Fouzan va soavt., 2006; Lipozenčić va soavt., 2012). Aniqlanishicha, xorion to'qimasi va amniotik membranada XVII tip kollagen (BP180) — gestatsion pemfigoidning asosiy autoantigeni ekspressiya qilinadi (Amber va soavt., 2018). Normada trofoblast II sinf gistomoslik bosh kompleksi molekulalarining (HLA-II) cheklangan ekspressiyasi bilan tavsiflanadi, bu homiladorlikning immunologik tolerantligini ta'minlaydi. Biroq gestatsion pemfigoidda xorion hujayralarida HLA-DR ning anomal ekspressiyasi tasvirlangan, bu platsentar antigenlarni onaning immun tizimiga taqdim etish uchun sharoit yaratadi (Al-Fouzan va soavt., 2006).

Quyidagi patogenetik ketma-ketlik taxmin qilinadi:

- anomal HLA-II-taqdimot sharoitlarida platsentar BP180 ning ekspressiyasi;
- onaning $CD4^+$ T-xelperlarining faollashishi;
- B-limfotsitlarning stimulyatsiyasi;
- asosan BP180 ning NC16A-domeniga qarshi yo'naltirilgan IgG sinf autoantitanachalarining ishlab chiqarilishi;
- ushbu antitanachalarning ona terisidagi BP180 bilan kesishgan reaktivligi;
- komplementning (asosan C3) faollashishi;
- subepidermal pufakning shakllanishi (Amber va soavt., 2018).

Shunday qilib, gestatsion pemfigoid alloimmun javob (otalik genetik materialini o'z ichiga olgan platsentar antigenlarga) va terining ikkilamchi autoimmun zararlanishi elementlarini birlashtiruvchi holat sifatida ko'rib chiqiladi. Ushbu mexanizm kasallikning homiladorlik davrida boshlanishini, keyingi homiladorliklarda ehtimoliy retsidivlarni, shuningdek jarayon faolligining BP180 ga qarshi antitanachalar darajasi bilan korrelyatsiyasini izohlaydi. HLA-DR3 va HLA-DR4 bilan assotsiatsiya gestatsiya davrida immun tolerantlik buzilishiga genetik moyillikni qo'shimcha ravishda tasdiqlaydi.

4.4.2. Klinik manzara

- boshlanishi ko'pincha II–III trimestrda;
- aniq qichishish;
- urtikar bo'laklar va papulalar, asosan periumbilikal;

- taranglashgan pufaklarning shakllanishi;
- shilliq pardalar odatda zararlanmaydi (Al-Fouzan va soavt., 2006; Lipozenčić va soavt., 2012; Amber va soavt., 2018).

4.1-rasm. Gestatsion pemfigoid: urtikar bo'laklar va taranglashgan pufaklar shakllanishi bilan tipik periumbilikal joylashuv. Homilador bemorning oldingi qorin devori terisida ko'plab eritematoz-urtikar bo'laklar va taranglashgan pufaklar, asosan periumbilikal sohada joylashgan holda vizualizatsiya qilinadi. Gestatsion pemfigoidning xarakterli belgisi toshmalarning kindik atrofida boshlanishi va keyin qorin hamda tana terisiga tarqalishidir.

Xarakterli xususiyat kindik sohasida boshlanishi va keyin tarqalishidir. Keyingi homiladorliklarda va gormonal kontratseptivlarni qabul qilishda retsidivlar mumkin (Al-Fouzan va soavt., 2006).

4.4.3. Antitanachalarning transplatsentar o'tishi va yangi tug'ilgan chaqaloqning zararlanishi

Gestatsion pemfigoidda yangi tug'ilgan chaqaloqda onaning IgG sinf autoantitanachalarining passiv transplatsentar ko'chishi bilan bog'liq tranzitor teri ko'rinishlari rivojlanishi mumkin (Lipozenčić va soavt., 2012; Amber va soavt., 2018). IgG immunoglobulinlari Fc-retseptorlar (FcRn) orqali, asosan homiladorlikning II–III trimestrida platsenta orqali faol tashiladi. Gestatsion pemfigoid holatida onada aylanib yuruvchi BP180 ga qarshi antitanachalar homilaning tizimli qon oqimiga o'tishi mumkin (Amber va soavt., 2018). Tug'ilgandan so'ng bu antitanachalar yangi

tug'ilgan chaqaloq terisidagi BP180 bilan o'zaro ta'sir qilishga qodir, bu kamdan-kam hollarda taranglashgan subepidermal pufaklar yoki urtikar elementlar shakllanishiga olib keladi (Lipozenčić va soavt., 2012).

Yangi tug'ilgan chaqaloq zararlanishining xususiyatlari:

- bolalarning kichik qismida rivojlanadi (turli ma'lumotlarga ko'ra, holatlarning taxminan 5–10% ida);
- elementlar tranzitor xarakterga ega;
- chandiqlanish xarakterli emas;
- tizimli asoratlar, qoida tariqasida, kuzatilmaydi;
- teri ko'rinishlari bir necha hafta ichida mustaqil regress bo'ladi (Al-Fouzan va soavt., 2006; Lipozenčić va soavt., 2012).

Shunday qilib, gestatsion pemfigoidda yangi tug'ilgan chaqaloqning teri zararlanishi mustaqil autoimmun jarayon bilan emas, balki ona antitanachalarining passiv o'tishi bilan bog'liq va vaqtinchalik xarakterga ega.

4.4.4. Diagnostika

Gestatsion pemfigoid diagnostikasi klinik ma'lumotlar, gistologik tekshiruv natijalari va immunologik usullar majmuiga asoslanadi.

Gistologik tekshiruv

Yorug'lik mikroskopiyasida dermoepidermal birikma darajasida shakllanadigan subepidermal pufak aniqlanadi. Dermada asosan eozinofillar bilan ifodalangan yallig'lanish infiltrati aniqlanadi. Ayrim hollarda dermal so'rg'ichlar sohasida eozinofil mikroabssesslar aniqlanishi mumkin. Ko'rsatilgan morfologik belgilar terining subepidermal ajralish tipiga mos keladi va bulloz pemfigoiddagi o'zgarishlarga o'xshash.

Immunopatologik tekshiruv

To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya kalit diagnostik usul hisoblanadi. Gestatsion pemfigoidning xarakterli belgisi dermoepidermal birikma bo'ylab komplementning C3 komponentining chiziqli cho'kishi bo'lib, bunda C3 yog'dulanishining intensivligi ko'pincha IgG cho'kishining ifodalanganligidan oshadi. Ushbu fenomen komplement vositasidagi zararlanish mexanizmining yetakchi rolini aks ettiradi. Serologik diagnostika BP180 ga, asosan uning NC16A-domeniga qarshi aylanib yuruvchi autoantitanachalarni aniqlashni o'z ichiga oladi. Antitanachalar titri kasallikning klinik faolligi bilan korrelyatsiyalanishi va jarayon kechishini monitoring qilish uchun ishlatilishi mumkin.

Prognoz va akusherlik jihatlari

Ko'pchilik hollarda kasallik tug'ruqdan keyin regress bo'ladi, biroq erta tug'ruqdan keyingi davrda gormonal o'zgarishlar bilan bog'liq kuchayishlar mumkin. Gestatsion pemfigoid uchun keyingi homiladorliklarda

retsidivlarga moyillik xarakterli bo'lib, ko'pincha ertaroq boshlanish va og'irroq kechish bilan. Klinik kuzatuvlar ma'lumotlariga ko'ra, muddatidan oldin tug'ruq va past tana vaznli bolalar tug'ilishi xavfi biroz oshadi. Kamdan-kam hollarda BP180 ga qarshi ona IgG-antitanachalarining transplatsentar ko'chishi bilan bog'liq yangi tug'ilgan chaqaloqning tranzitor teri zararlanishi rivojlanishi mumkin. Bu ko'rinishlar vaqtinchalik xarakterga ega va ona immunoglobulinlari eliminatsiyasi bilan mustaqil regress bo'ladi.

4.4.5. Davolash

Davolash taktikasi teri jarayoni ifodalanganligi va homiladorlik muddati bilan belgilanadi. Kasallikning cheklangan shakllarida va o'rtacha klinik faollikda yuqori faol topik glyukokortikosteroidlarni qo'llash ko'rsatiladi, ular yallig'lanishni nazorat qilish va qichishishni kamaytirish imkonini beradi. Tarqalgan jarayonda yoki taranglashgan pufaklar shakllanishida tizimli glyukokortikosteroidlar taxminan 0,5 mg/kg/sut dozada, klinik nazoratga erishilgandan keyin bosqichma-bosqich reduksiya bilan tayinlanadi. Terapiya maqsadi yangi elementlar paydo bo'lishini to'xtatish va mavjud o'choqlarni epitelizatsiyalashdir. Qichishishni kamaytirish uchun antigistamin preparatlar qo'llanilishi mumkin. Kamdan-kam chidamli hollarda azatioprin tayinlashga yo'l qo'yiladi, biroq immunosupressiv terapiyani qo'llash haqidagi qaror homiladorlik muddati, homila uchun potensial xavflar va bemorni multidissiplinar olib borish zarurligini hisobga olgan holda individual qabul qilinadi.

4.5. Shilliq-dominant (chandiqlanuvchi) pemfigoid (Mucous membrane pemphigoid, cicatricial pemphigoid)

Shilliq-dominant pemfigoid (MMP) — asosan shilliq pardalarni zararlaydigan va chandiqli o'zgarishlar shakllanishi bilan tavsiflanadigan surunkali autoimmun subepidermal pufakli dermatoz (Chan va soavt., 2002; Amber va soavt., 2018). Kasallik autoimmun subepidermal pufakli dermatozlar guruhiga kiradi va bulloz pemfigoiddan fibrozga aniq moyilligi hamda qaytmas chandiqli asoratlari bilan farqlanadi (Schmidt va Zillikens, 2013).

4.5.1. Etiologiya va immunopatogenez

Chandiqlanuvchi (shilliq-dominant) pemfigoid dermoepidermal birikmaning turli komponentlariga, jumladan BP180 (XVII tip kollagen), BP230, laminin-332, integrin α6β4 va, kamroq, VII tip kollagenga qarshi autoantitanachalar ishlab chiqarilishi bilan tavsiflanadi. Antigen geterogenligi ushbu kasallikning xarakterli xususiyatlaridan biri bo'lib, klinik ko'rinishlar va immunologik topilmalarning o'zgaruvchanligini belgilaydi

(Chan va soavt., 2002; Amber va soavt., 2018).

Kasallik immunopatogenezi bazal membrana bo'ylab IgG sinf immunoglobulinlar va/yoki komplementning C3 komponentining chiziqli cho'kishi, komplement vositasidagi yallig'lanish kaskadining faollashishi va dermoepidermal birikma zonasida surunkali limfotsitar yallig'lanish rivojlanishi bilan bog'liq. Doimiy yallig'lanish fibroblastlarning stimulyatsiyasi va fibroz shakllanishi bilan kechadi, bu klinik jihatdan zararlangan shilliq pardalarning chandiqlanishida namoyon bo'ladi (Schmidt va Zillikens, 2013).

Yallig'lanish jarayoni ko'pincha o'tkir xarakterga ega bo'lgan klassik bulloz pemfigoiddan farqli o'laroq, chandiqlanuvchi pemfigoidda immun zararlanish ancha surunkali kechishga ega, bu avj oluvchi chandiqlanishga va qaytmas anatomik o'zgarishlar rivojlanishiga aniq moyillikni izohlaydi (Amber va soavt., 2018).

4.5.2. Klinik manzara

Chandiqlanuvchi pemfigoidning klinik manzarasi asosan shilliq pardalarning zararlanishi bilan tavsiflanadi. Ko'pincha og'iz bo'shlig'i shilliq pardasi jalb qilinadi, u yerda kasallik ko'pincha deskvamativ gingivit bilan namoyon bo'ladi (4.2-rasm). Shuningdek konyunktiva, burun-halqum, hiqildoq, qizilo'ngach va anogenital soha shilliq pardasi zararlanishi mumkin (Chan va soavt., 2002). Konyunktiva zararlanishi surunkali giperemiya, subepitelial pufaklar va eroziyalar bilan namoyon bo'lib, keyin chandiqli o'zgarishlar, jumladan simblefaron shakllanishi va konyunktival gumbaz qisqarishi rivojlanadi; jarayonning avj olishi ko'z olmasi harakatchanligining cheklanishiga, quruq keratokonyunktivitga va o'z vaqtida terapiya bo'lmaganda ko'rlikkacha ko'rish qobiliyatining pasayishiga olib kelishi mumkin (4.3-rasm).

4.2-rasm. Chandiqlanuvchi pemfigoidda deskvamativ gingivit. Milk shilliq pardasida diffuz giperemiya, epitelial deskvamatsiya uchastkalari va yuza eroziyalar bilan aniqlanadi. Epiteliyning yupqalashishi va uning qisman ajralishi qayd etiladi, bu shilliq-dominant pemfigoidning tipik ko'rinishidir.

4.3-rasm. Chandiqlanuvchi pemfigoidning yarim o'tkir bosqichi.

Simblefaron shakllanishi va konyunktiva gumbazining qisqarishi. Konyunktivada giperemiya, chandiqli o'zgarishlar uchastkalari va simblefaron — bulbar hamda palpebral konyunktiva o'rtasidagi bitishma shakllanishi aniqlanadi. Bunday o'zgarishlar shilliq-dominant (chandiqlanuvchi) pemfigoid uchun xarakterli va keyingi fibroz bilan surunkali yallig'lanishni aks ettiradi.

Kasallik subepidermal pufaklarning tez yorilishi natijasida yuzaga keladigan og'riqli eroziyalar hosil bo'lishi bilan namoyon bo'ladi. Xarakterli xususiyat chandiqlar shakllanishiga moyillik, ayniqsa ko'zlar zararlanganda. Oftalmologik ko'rinishlar simblefaron rivojlanishini, konyunktivaning avj oluvchi bitishishini va ko'z olmasi harakatchanligining bosqichma-bosqich cheklanishini o'z ichiga oladi. O'z vaqtida davolash bo'lmaganda ko'rlikkacha ko'rishning avj oluvchi pasayishi mumkin (Schmidt va Zillikens, 2013). Shilliq-dominant pemfigoidda teri ko'rinishlari minimal ifodalangan yoki umuman yo'q, bu ushbu shaklni boshqa subepidermal pufakli dermatozlardan farqlaydi (Amber va soavt., 2018).
Mucous membrane pemphigoid (MMP) da shilliq pardalarning asosiy zararlanishi immunologik va anatomik-tuzilma omillarning uyg'unligi bilan izohlanadi. Birinchidan, ushbu kasallik shaklida ko'pincha laminin-332 va integrin α6β4 ga — aynan shilliq pardalar epiteliysining adgeziyasida ayniqsa muhim rol o'ynaydigan oqsillarga qarshi autoantitanachalar aniqlanadi. Ushbu molekulalarning ekspressiyasi va ularning shilliq to'qimalardagi funksional ahamiyati teriga qaraganda yuqori bo'lib, bu shilliq pardalarni immun zararlanishga ko'proq beriluvchan qiladi (Chan va soavt., 2002; Amber va soavt., 2018).
Ikkinchidan, shilliq pardalar bir qator anatomik xususiyatlarga ega:

- yupqaroq epiteliy;
- kamroq keratinizatsiya darajasi (milk va qattiq tanglaydan tashqari);
- kuchaygan jarohatlanish (chaynash, nutq, mimika);
- aniqroq vaskulyarizatsiya.

Bu omillar dermoepitelial birikma tuzilmasi buzilganda to'qimalarning osonroq ajralishiga yordam beradi va surunkali yallig'lanishni qo'llab-quvvatlaydi. Uchinchidan, MMP da yallig'lanish jarayoni doimiy xarakterga ega bo'lib, fibroblastlar faollashishi va fibroz rivojlanishi bilan kechadi. Shilliq pardalar, teridan farqli o'laroq, chandiqlanishsiz to'liq qiymatli regeneratsiya uchun cheklangan imkoniyatlarga ega, ayniqsa konyunktiva sohasida, bu simblefaron va boshqa chandiqli asoratlar shakllanishiga moyillikni izohlaydi (Schmidt va Zillikens, 2013). Shunday qilib,

chandiqlanuvchi pemfigoidda shilliq pardalarning asosiy zararlanishi autoantitanachalarning antigen spetsifikligi, adgeziya molekulalari ekspressiyasi xususiyatlari va shilliq to'qimalarning anatomik-funksional tavsiflari bilan bog'liq.

4.5.3. Gistologiya

Chandiqlanuvchi pemfigoidning gistologik manzarasi dermoepidermal birikma darajasida subepidermal pufakning shakllanishi bilan tavsiflanadi. Asosdagi dermada asosan limfotsitlar bilan eozinofillar aralashmasi ifodalangan yallig'lanish infiltrati aniqlanadi. Kasallikning surunkali kechishida yallig'lanish jarayonining uzoq davom etishini aks ettiradigan va shilliq pardalar chandiqlanishiga moyillikni izohlaydigan fibroz belgilari aniqlanadi (Schmidt va Zillikens, 2013).

4.5.4. Immunologik diagnostika

Immunologik diagnostika chandiqlanuvchi pemfigoid tashxisini tasdiqlashda kalit ahamiyatga ega. To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya o'tkazishda bazal membrana bo'ylab IgG sinf immunoglobulinlar va/yoki komplementning C3 komponentining chiziqli cho'kishi aniqlanadi. Ayrim hollarda IgA cho'kishini aniqlash mumkin, bu kasallikning antigen geterogenligini aks ettiradi (Chan va soavt., 2002).

Qo'shimcha diagnostik usul salt-split skin texnikasidan foydalangan holda terini tekshirishdir. Ko'pchilik hollarda yog'dulanish sun'iy hosil qilingan pufakning «tomi» bo'ylab aniqlanadi, bu lamina lucida komponentlariga qarshi autoantitanachalar lokalizatsiyasiga mos keladi. Laminin-332 ga qarshi antitanachalar mavjud bo'lganda immun depozitlar taqsimotining variatsiyalari mumkin (Amber va soavt., 2018). Serologik diagnostika bulloz pemfigoidga qaraganda kamroq sezgir, chunki MMP da antigenlar spektri xilma-xilroq, aylanib yuruvchi antitanachalar titrlari esa ko'pincha yuqori emas (Schmidt va Zillikens, 2013).

4.5.5. Kechish xususiyatlari

Chandiqlanuvchi pemfigoid fibroz o'zgarishlarning bosqichma-bosqich kuchayishiga moyillik bilan surunkali avj oluvchi kechish bilan tavsiflanadi. Hatto o'rtacha yallig'lanish faolligida ham chandiqlar shakllanishi mumkin, bu funksional buzilishlar va nogironlikning yuqori xavfini belgilaydi. Ko'zlar, hiqildoq va qizilo'ngachning zararlanishi alohida klinik ahamiyatga ega, chunki ushbu joylashuvlar og'ir asoratlar, jumladan ko'rish buzilishi, nafas yo'llari stenozi va disfagiya rivojlanishi bilan assotsiatsiyalangan. Shu munosabat bilan tizimli terapiyani erta boshlash qaytmas oqibatlarning oldini olishning muhim omili sifatida ko'rib chiqiladi (Chan va soavt., 2002; Hertl va soavt., 2015).

4.5.6. Davolash prinsiplari

Chandiqlanuvchi pemfigoidda terapevtik taktika chandiqli asoratlar xavfi darajasi va zararlanish joylashuvi bilan belgilanadi. Xalqaro tavsiyalarga ko'ra, bemorlar past va yuqori xavf guruhlariga stratifikatsiya qilinadi (Hertl va soavt., 2015; Amber va soavt., 2018). Avj oluvchi chandiqlanish belgilari bo'lmagan og'iz bo'shlig'i shilliq pardasining cheklangan zararlanishida dinamik kuzatuv ostida yuqori faol topik glyukokortikosteroidlar va mahalliy yallig'lanishga qarshi terapiyani qo'llash mumkin.

Ko'zlar, hiqildoq yoki qizilo'ngach zararlanishida, shuningdek avj oluvchi chandiqlanishda tizimli immunosupressiv terapiya ko'rsatiladi. Bazis preparatlar sifatida tizimli glyukokortikosteroidlar azatioprin yoki mikofenolat mofetil kabi steroid tejovchi vositalar bilan kombinatsiyada qo'llaniladi. Og'ir oftalmologik zararlanishda siklofosfamid ishlatilishi mumkin. Chidamli hollarda nishonli terapiya sifatida rituksimab tayinlash ko'rib chiqiladi. Bemorlarni olib borish oftalmolog, otorinolaringolog va, zarurat bo'lganda, gastroenterologning majburiy ishtirokida multidissiplinar formatda amalga oshirilishi kerak.

4.6. Chiziqli IgA-bulloz dermatoz (Linear IgA bullous dermatosis, LABD)

Chiziqli IgA-bulloz dermatoz — bazal membrana bo'ylab IgA ning chiziqli cho'kishi bilan tavsiflanadigan kamdan-kam uchraydigan autoimmun subepidermal pufakli dermatoz. Kasallik bolalar va kattalarda yuzaga kelishi mumkin va autoimmun bulloz dermatozlar spektrida alohida nozologik shakl sifatida ko'rib chiqiladi (Hashimoto va soavt., 2023; Schmidt va Zillikens, 2013).

4.6.1. Etiologiya va immunopatogenez

Chiziqli IgA-bulloz dermatoz asosida dermoepidermal birikma komponentlariga, asosan BP180 fragmentlariga (jumladan LAD-1), shuningdek bazal membrananing boshqa antigenlariga qarshi IgA sinf autoantitanachalar ishlab chiqarilishi yotadi (Hashimoto va soavt., 2023; Christophoridis va soavt., 2000). Klinik amaliyotda kasallikning bolalik va kattalar shakllari ajratiladi. Bolalarda kasallik an'anaviy ravishda bolalik yoshining surunkali bulloz dermatozi (linear IgA dermatosis of childhood, LAD yoki chronic bullous disease of childhood, CBDC) deb belgilanadi, linear IgA bullous dermatosis (LABD) atamasi esa ko'pincha kattalarda rivojlanadigan shaklni tasvirlash uchun ishlatiladi. Boshlanish yoshidagi farqlarga qaramay, ikkala shaklning immunopatogenetik mexanizmlari o'xshash.

IgA ning bazal membrana antigenlari bilan bog'lanishi Fcα-retseptorlar orqali neytrofillar faollashishiga, proteolitik fermentlarning ajralishiga va

subepidermal pufak shakllanishi bilan dermoepidermal birikma tuzilmalarining buzilishiga olib keladi. Bulloz pemfigoiddan farqli o'laroq, LABD da yallig'lanish reaksiyasi asosan neytrofil xarakterga ega, eozinofil komponent esa sezilarli darajada kamroq ifodalangan (Schmidt va Zillikens, 2013; Amber va soavt., 2018). Kasallik idiopatik yoki dorivor bo'lishi mumkin. Eng mashhur trigger vankomitsindir; dorivor shakl muayyan klinik va immunologik xususiyatlarga ega bo'lib, qoida tariqasida preparat bekor qilingandan so'ng regress bo'ladi (Chanal va soavt., 2013).

4.6.2. Klinik manzara

Chiziqli IgA-bulloz dermatozning klinik ko'rinishlari eritematoz fonda taranglashgan pufaklarning paydo bo'lishi bilan tavsiflanadi, ular ko'pincha halqasimon yoki yoysimon joylashadi. «String of pearls» («marvarid ipi») xarakterli fenomeni tasvirlanadi — eritematoz bo'lak chetlari bo'ylab pufaklar shakllanishi (Ingen-Housz-Oro, 2011; Amber va soavt., 2018).

«Girlyandalar» yoki halqasimon tuzilmalar deb ataladigan shakllanish yallig'lanish jarayonining markazdan qochma tarqalishi bilan bog'liq. Birlamchi pufak o'choqning markaziy qismida yoriladi yoki qisman regress bo'ladi, o'choq cheti bo'ylab esa yangi subepidermal pufaklar hosil bo'lishi bilan bazal membrananing immun zararlanishi davom etadi. O'choq chetida pufaklarning takroriy shakllanishi elementlarga xarakterli polisiklik yoki girlyandasimon ko'rinish beradi (4.4-rasm).

4.4-rasm. Bolalik yoshining chiziqli IgA-dermatozi (chronic bullous disease

of childhood). Oyoq panjasining orqa yuzasi terisida halqasimon joylashgan, «marvarid ipi» («string of pearls») tipidagi xarakterli polisiklik tuzilmalar shakllanishi bilan taranglashgan pufaklar aniqlanadi. O'choqning markaziy qismi eroziya va po'stloq hosil bo'lishi bilan qisman regress bo'ladi, o'choq cheti bo'ylab esa elementga girlyandasimon ko'rinish beradigan yangi subepidermal pufaklar shakllanadi.

Bolalarda (linear IgA dermatosis of childhood deb belgilanadigan shakl) toshmalar ko'pincha tananing pastki qismida, dumbalarda va oraliqda joylashadi. Pediatrik guruhda kechish odatda qulayroq bo'lib, kasallik ko'pincha cheklangan xarakterga ega va o'smirlik yoshida spontan regress bo'lishi mumkin. Chandiqlanish bolalik shakli uchun xarakterli emas. Kattalarda jarayon ancha generalizatsiyalangan xarakterga ega bo'lishi va surunkali-retsidivlanuvchi kechishi mumkin. Shilliq pardalar jalb qilinishi mumkin, biroq aniq chandiqlanish LABD uchun umuman xarakterli emas, bu uni shilliq-dominant pemfigoiddan farqlaydi (Schmidt va Zillikens, 2013).

4.6.3. Diagnostika

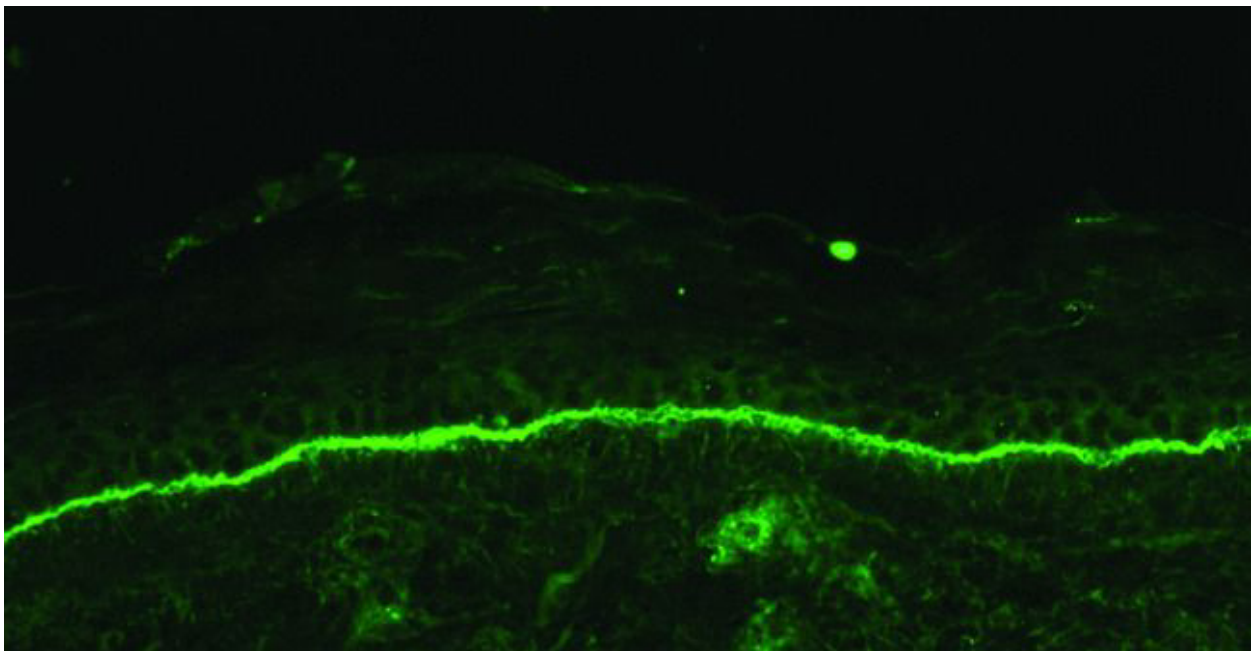
Chiziqli IgA-bulloz dermatoz diagnostikasi klinik manzara, gistologik tekshiruv natijalari va immunopatologik usullar ma'lumotlari majmuiga asoslanadi. To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya hal qiluvchi ahamiyatga ega.

Gistologik tekshiruv

Yorug'lik mikroskopiyasida dermoepidermal birikma darajasida shakllanadigan subepidermal pufak aniqlanadi. Dermada neytrofillar ustunligi bilan aniq yallig'lanish infiltrati aniqlanadi. Xarakterli belgi dermal so'rg'ichlar sohasidagi neytrofil mikroabssesslardir. Eozinofil komponent, qoida tariqasida, bulloz pemfigoidga qaraganda sezilarli darajada kuchsizroq ifodalangan, bu ushbu kasalliklar immunopatogenezidagi farqlarni aks ettiradi (Amber va soavt., 2018).

Immunopatologik tekshiruv

To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya tanlov diagnostik usuli hisoblanadi. Tipik va diagnostik ahamiyatli belgi bazal membrana bo'ylab IgA sinf immunoglobulinning chiziqli cho'kishidir. Ushbu fenomen chiziqli IgA-dermatoz uchun patognomonik sifatida ko'rib chiqiladi (Schmidt va Zillikens, 2013; Hashimoto va soavt., 2023).



4.5-rasm. Chiziqli IgA-bulloz dermatozda to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya. Perilezional teri preparatida IgA sinf immunoglobulinning intensiv chiziqli cho'kishi aniqlanadi. Yog'dulanish uzluksiz, aniq belgilangan xarakterga ega va bazal membrana chizig'i bo'ylab joylashadi.

Salt-split skin metodikasidan foydalanishda immun depozitlar taqsimoti sun'iy hosil qilingan pufakning «tomi» bo'ylab ham, «tubi» bo'ylab ham aniqlanishi mumkin, bu kasallikning antigen geterogenligi va autoantitanachalar nishonlarining turli lokalizatsiyasi bilan bog'liq (Amber va soavt., 2018).

Serologik diagnostika

Serologik usullar to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiyaga qaraganda kamroq sezgirlikka ega. Aylanib yuruvchi IgA-antitanachalar barcha bemorlarda aniqlanmaydi, ularning titri esa har doim ham kasallikning klinik faolligi bilan korrelyatsiyalanmaydi (Christophoridis va soavt., 2000).

4.6.4. Davolash prinsiplari

Chiziqli IgA-bulloz dermatozni davolash taktikasi bemor yoshi, teri jarayoni tarqalganligi darajasi, shilliq pardalar jalb qilinishi va simptomlar ifodalanganligi bilan belgilanadi.

Birinchi qator terapiya

Kattalarda ham, bolalarda ham tanlov preparati aniq anti-neytrofil ta'siriga va yallig'lanish faolligini tez bostirish qobiliyatiga ega dapson hisoblanadi. Klinik yaxshilanish ko'pincha 48–72 soat ichida qayd etiladi. Dapson tayinlashdan oldin gemolitik anemiya xavfi tufayli glyukoza-6-

fosfatdegidrogenaza darajasini baholash majburiydir. Shuningdek gemoglobin, retikulotsitlar va metgemoglobinni dinamikada nazorat qilish talab qilinadi (Amber va soavt., 2018; Schmidt va Zillikens, 2013).

Tavsiya etiladigan dozalar: bolalarda — 0,5–2 mg/kg/sut ichga dozani bosqichma-bosqich titrlash bilan; kattalarda — 50–100 mg/sut, zarurat bo'lganda 150 mg/sut gacha. Bolalarda davolash odatda barqaror remissiyaga erishilguncha, keyin dozani bosqichma-bosqich pasaytirish bilan o'tkaziladi. Bolalik shakli ko'pincha qulayroq kechishga ega va bir necha yildan so'ng retsidivsiz bekor qilinishi mumkin.

Yengil shakl

Cheklangan teri ko'rinishlarida quyidagilarni qo'llash mumkin: yuqori faol topik glyukokortikosteroidlar; aniq yallig'lanishda tizimli GKS ning qisqa kurslari.

O'rtacha og'ir va og'ir shakl

Generalizatsiyalangan jarayonda, aniq qichishishda yoki shilliq pardalar zararlanishida quyidagilar qo'llaniladi: terapevtik dozada dapson; tizimli glyukokortikosteroidlar (prednizolon 0,5–1 mg/kg/sut) keyingi reduksiya bilan; yetarli bo'lmagan samaradorlikda — steroid tejovchi vositalarni qo'shish.

Muqobil terapiya

Dapsonga qarshi ko'rsatmalarda (G-6-FDG tanqisligi, aniq anemiya) yoki yomon ko'tarilishida quyidagilar mumkin: sulfapiridin; sulfametoksipiridazin; mikofenolat mofetil; azatioprin; chidamli hollarda — rituksimab (ayrim klinik kuzatuvlarda tasvirlangan).

Dorivor shakl

Dorivor LABD ga shubha qilinganda birinchi navbatdagi chora taxmin qilinayotgan trigger preparatni (ko'pincha vankomitsinni) bekor qilishdir. Ayrim hollarda dori bekor qilingandan so'ng uzoq muddatli immunosupressiya zarurligisiz toshmalarning to'liq regressiyasi mumkin (Chanal va soavt., 2013).

Bolalarda kechish xususiyatlari

Bolalik shakli (CBDC) ko'pchilik hollarda qulayroq prognozga ega. Kasallik to'lqinsimon kechishi mumkin, biroq bemorlarning sezilarli qismida o'smirlik yoshida spontan remissiya qayd etiladi. Chandiqlanish va og'ir tizimli asoratlar xarakterli emas.

4.7. Orttirilgan bulloz epidermoliz (Epidermolysis Bullosa Acquisita, EBA)

Orttirilgan bulloz epidermoliz (EBA) — dermoepidermal birikma yakor fibrillalarining asosiy komponenti bo'lgan VII tip kollagenga qarshi autoantitanachalar ishlab chiqarilishi bilan bog'liq kamdan-kam

uchraydigan autoimmun subepidermal pufakli dermatoz. VII tip kollagen ushbu kasallikda autoantigen sifatida birinchi marta 1984 yilda identifikatsiya qilingan, bu EBA patogenezini tushunishda kalit bosqich bo'ldi (Woodley va soavt., 1984). VII tip kollagen sublamina densa zonasida joylashadi va bazal membrananing dermaga mustahkam fiksatsiyasini ta'minlaydi. Ushbu oqsilning immun zararlanishi yakor fibrillalarining (anchoring fibrils) buzilishiga va dermoepidermal birikmaning chuqur darajasida subepidermal pufak shakllanishiga olib keladi (Schmidt va Zillikens, 2013; Miyamoto va soavt., 2022).

4.7.1. Etiologiya

Orttirilgan bulloz epidermolizning etiologiyasi to'liq aniqlanmagan. Kasallik dermoepidermal birikma yakor fibrillalarining asosiy komponenti bo'lgan VII tip kollagenga immunologik tolerantlikning yo'qolishi natijasi sifatida ko'rib chiqiladi. Kasallik rivojlanishi genetik moyillik va tashqi trigger omillarning uyg'unligi bilan bog'liq deb taxmin qilinadi. Bir qator tadqiqotlarda EBA ning muayyan HLA-allellar bilan assotsiatsiyasi tasvirlangan, bu autoimmun javob shakllanishida antigen taqdimotining rolidan dalolat beradi. Qo'shimcha omillar sifatida ichakning surunkali yallig'lanish kasalliklari (ayniqsa Kron kasalligi), infeksiyalar, mikrobiota o'zgarishlari va tizimli immun faollashuv bilan kechadigan boshqa holatlar bo'lishi mumkin (Hallel-Halevy va soavt., 2001; Miyamoto va soavt., 2022). Shunday qilib, EBA dermoepidermal birikmaning o'z tuzilma oqsiliga immun tolerantlikning yo'qolishi natijasida yuzaga keladi, bu autoantitanachali javobning shakllanishiga olib keladi.

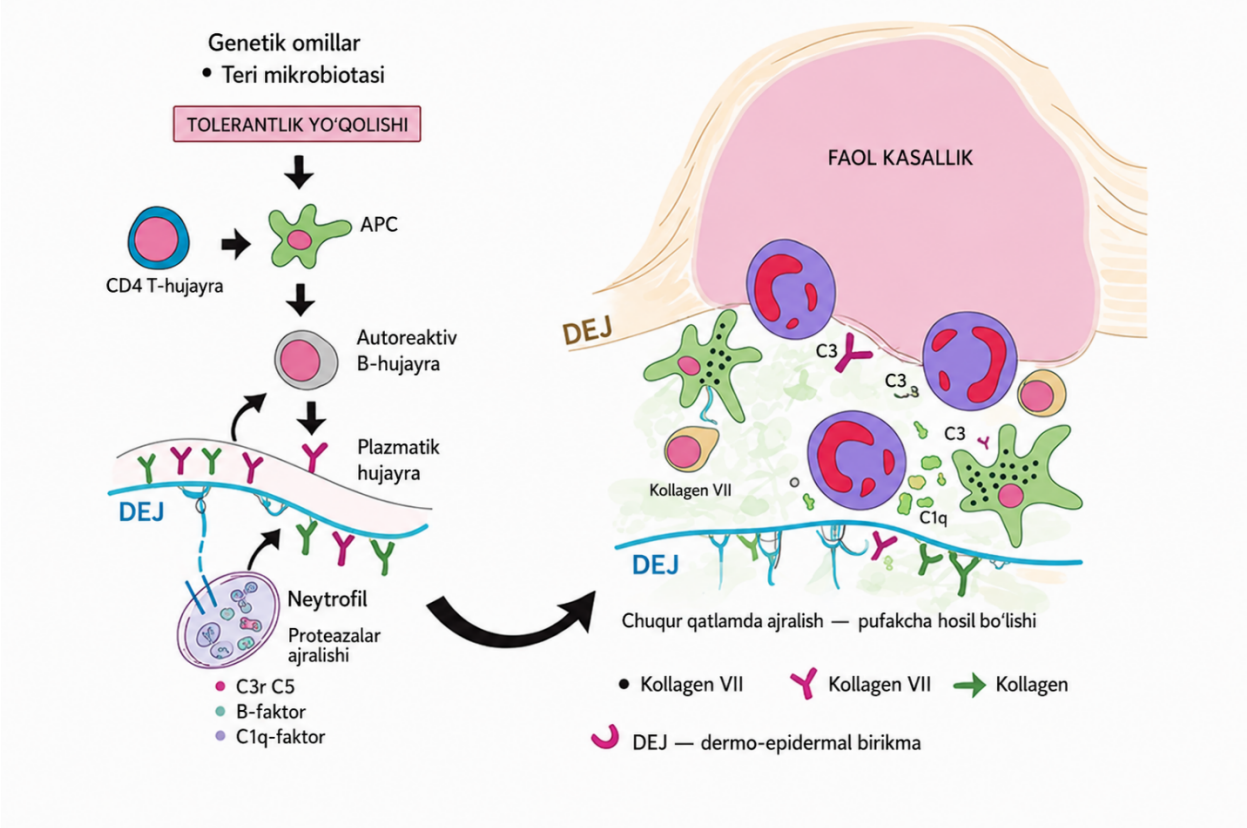
4.7.2. Immunopatogenez

EBA immunopatogenezi bir necha ketma-ket bosqichni o'z ichiga oladi. Dastlab VII tip kollagenga tolerantlik yo'qoladi. Antigen taqdim etuvchi hujayralar $CD4^+$ T-xelperlarni faollashtiradi, bu autoreaktiv B-limfotsitlar differensiatsiyasini va asosan IgG1 hamda IgG3 sinf, kamroq IgA autoantitanachalarini ishlab chiqaruvchi plazmatik hujayralar shakllanishini stimullaydi. Autoantitanachalar dermoepidermal birikmaning sublamina densa zonasidagi VII tip kollagen bilan bog'lanadi. Immun komplekslar shakllanadi, bu komplementning (asosan C3 va C5) faollashishiga olib keladi. Hosil bo'ladigan komplement fragmentlari (xususan C5a) neytrofillar xemotaksisi va faollashishini induksiya qiladi.

Faollashgan neytrofillar immunoglobulinlarning Fc-fragmentlarini taniydigan Fcγ-retseptorlar bilan o'zaro ta'sir qiladi va proteolitik fermentlarni, kislorodning reaktiv shakllarini va yallig'lanishni kuchaytiruvchi sitokinlarni ajratadi. Bu VII tip kollagendan iborat yakor fibrillalarining

buzilishiga va epidermis hamda derma o'rtasidagi aloqaning buzilishiga olib keladi. Natijada lamina densa dan pastroqda joylashgan subepidermal pufak shakllanadi. Chuqur ajralish darajasi EBA ning klinik xususiyatlarini — bitgandan keyin atrofik chandiqlar va miliumlar shakllanishiga moyillikni izohlaydi. Shunday qilib, EBA dermoepidermal birikmaning yakor fibrillalari (anchoring fibrils) tuzilmalariga qarshi yo'naltirilgan komplement vositasidagi, neytrofilga bog'liq autoimmun jarayonni ifodalaydi (Woodley va soavt., 1984; Gupta va soavt., 2012; Miyamoto va soavt., 2022).

Bulloz pemfigoid va shilliq-dominant pemfigoidda antigenlar asosan lamina lucida chegarasida joylashadi. EBA da nishon sublamina densa zonasida joylashgan VII tip kollagendir. Shuning uchun ajralish zonasi chuqurroq joylashadi, bu klinik jihatdan aniqroq chandiqlanishda va distrofik irsiy epidermolizga o'xshashlikda namoyon bo'ladi. Ushbu



mexanizmlar 4.6-rasmda sxematik tarzda keltirilgan.

4.6-rasm. Orttirilgan bulloz epidermoliz (EBA) immunopatogenezi. VII tip kollagenga immunologik tolerantlikning yo'qolishi, keyingi antigen taqdim etuvchi hujayralar, CD4⁺ T-limfotsitlar va autoreaktiv B-hujayralar faollashishi bilan sxematik tarzda keltirilgan. Hosil bo'ladigan autoantitanachalar (IgG1, IgG3) dermoepidermal birikma (DEJ) zonasidagi VII tip kollagen bilan bog'lanadi, komplementni (C3, C5) faollashtiradi va neytrofil yallig'lanishni induksiya qiladi. Proteazalar va yallig'lanish

mediatorlarining ajralishi yakor fibrillalarining buzilishiga va chuqur subepidermal pufak shakllanishiga olib keladi.

4.7.3. Klinik manzara

Orttirilgan bulloz epidermolizning klinik ko'rinishlari aniq polimorfizm bilan farq qiladi. Hozirgi vaqtda kasallikning klassik (mexanobulloz) va yallig'lanish shakllari ajratiladi, ular patogenetik mexanizmlar va klinik kechishdagi farqlarni aks ettiradi (Hallel-Halevy va soavt., 2001; Miyamoto va soavt., 2022).

Klassik (mexanobulloz) shakl

Klassik shakl klinik jihatdan o'zgarmagan yoki minimal o'zgargan teri, asosan surunkali mexanik jarohatlanish zonalarida — kaftlarning orqa yuzasida, barmoqlarda, tirsaklarda, tizzalarda, boldirlarda va oyoq panjalarida taranglashgan pufaklarning paydo bo'lishi bilan tavsiflanadi. Pufaklar arzimas ishqalanish yoki bosimdan keyin yuzaga kelishi mumkin. EBA ning klassik mexanobulloz shakli asosan kaftlarning orqa yuzasida, surunkali jarohatlanish zonalarida pufaklar va eroziyalar bilan ifodalanadi. Bitish atrofik chandiqlar va miliumlar shakllanishi bilan kechadi, bu teriga xarakterli «chandiqli-distrofik» ko'rinish beradi (4.7-, 4.8-rasm).

Pufaklar yorilgandan so'ng eroziyalar shakllanadi, ularning bitishi atrofik chandiqlar hosil bo'lishi bilan yuz beradi. Xarakterli belgi miliumlardir — avval mavjud bo'lgan pufaklar o'rnida yuzaga keladigan mayda oqimtir kistalar. Uzoq kechishda tirnoq plastinkalarining distrofiyasi, ularning qalinlashishi, mo'rtligi yoki to'liq yo'qolishi rivojlanishi mumkin. Ayrim hollarda alopetsiya va terining barqaror chandiqli o'zgarishlari tasvirlanadi (Chikin va soavt., 2015; Gupta va soavt., 2012). Ushbu shaklning klinik manzarasi VII tip kollagen yakor fibrillalarining zararlanishi bilan bog'liq distrofik irsiy epidermolizni eslatadi.

Yallig'lanish shakli

Yallig'lanish shakli bulloz pemfigoid yoki shilliq-dominant pemfigoidni taqlid qilishi mumkin. Pufaklar eritematoz fonda yuzaga keladi, aniq yallig'lanish, qichishish va perifokal infiltratsiya bilan kechadi. Urtikar elementlar va toshmalarning generalizatsiyalangan tarqalishi mumkin. Bemorlarning bir qismida shilliq pardalar — og'iz bo'shlig'i, qizilo'ngach, konyunktivaning zararlanishi qayd etiladi. Shilliq pardalar jalb qilinishida chandiqli o'zgarishlar shakllanishi mumkin, biroq chandiqlanish klassik shaklga qaraganda kamroq bashoratli. Boshqa subepidermal dermatozlar bilan differensial diagnostika to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya va salt-split skin dan foydalangan holda tekshiruvni talab

qiladi (Schmidt va Zillikens, 2013; Miyamoto va soavt., 2022).

4.7-rasm. EBA ning klassik (mexanobulloz) shakli. Kaftning orqa yuzasi zararlanishi. Yorilgan pufaklardan keyin ko'plab atrofik chandiqlar, yallig'lanishdan keyingi gipo- va giperpigmentatsiya o'choqlari, yakka miliumlar ko'rinadi. Mexanik jarohatlanish zonasidagi joylashuv kasallikning xarakterli klinik belgisidir.

4.8-rasm. EBA da chandiqli o'zgarishlar. Takroriy pufakli elementlardan keyin shakllanadigan kaftning orqa yuzasidagi aniq atrofik chandiqlar. Terining yupqalashishi, teri naqshining tekislanishi va zich fibroz o'zgarishlar qayd etiladi, bu chuqur ajralish darajasini (lamina densa dan pastroq) va VII tip kollagen yakor fibrillalarining buzilishini aks ettiradi.

Kasallik surunkali, retsidivlanuvchi kechishga ega. Kuchayishlar jarohat, infeksiyalar yoki tizimli yallig'lanish bilan provokatsiyalanishi mumkin. Bemorlarning bir qismida ichakning yallig'lanish kasalliklari, asosan Kron kasalligi bilan assotsiatsiya aniqlanadi (Gupta va soavt., 2012). Kasallik og'irligi lokal shakllardan tortib barqaror chandiqli o'zgarishlar shakllanishi bilan teri va shilliq pardalarning tarqalgan zararlanishigacha o'zgaradi.

4.7.4. Diagnostika

Orttirilgan bulloz epidermoliz diagnostikasi klinik ma'lumotlar, gistologik

tekshiruv natijalari va immunopatologik usullar majmuiga asoslanadi. Yorug'lik mikroskopiyasidagi morfologik manzara spetsifik emas va majburiy immunologik tasdiqni talab qiladi (Gupta va soavt., 2012; Chikin va soavt., 2015).

Gistologik tekshiruv

Yorug'lik mikroskopiyasida subepidermal pufak aniqlanadi. Klassik (mexanobulloz) shaklda yallig'lanish infiltrati minimal yoki bo'lmasligi mumkin. Yallig'lanish variantlari dermaning yuqori qismlarida neytrofillar va eozinofillarning mavjudligi bilan tavsiflanadi. Surunkali kechishda ikkilamchi fibroz belgilari mumkin. Biroq gistologik manzara nospetsifik va EBA ni boshqa subepidermal pufakli dermatozlardan ishonchli tarzda farqlash imkonini bermaydi.

Immunologik diagnostika

Perilezional terining to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiyasi (PIF) dermoepidermal birikma bazal membranasi bo'ylab IgG va/yoki C3 ning chiziqli cho'kishini aniqlaydi. Salt-split skin metodikasi kalit diagnostik ahamiyatga ega. EBA da immun depozitlar sun'iy hosil qilingan pufakning «tubi» bo'ylab joylashadi, bu VII tip kollagenning sublamina densa zonasidagi joylashuvini aks ettiradi. Ushbu belgi EBA ni bulloz pemfigoiddan farqlash imkonini beradi, unda antitanachalar cho'kishi sun'iy pufakning «tomi» bo'ylab aniqlanadi (Schmidt va Zillikens, 2013; Miyamoto va soavt., 2022). Tashxisni tasdiqlash uchun qo'shimcha usullar, jumladan rekombinant VII tip kollagendan foydalangan holda immunobloting va ELISA qo'llanilishi mumkin, ular VII tip kollagenga qarshi aylanib yuruvchi antitanachalarni aniqlash imkonini beradi (Gupta va soavt., 2012).

4.7.5. Davolash prinsiplari

Orttirilgan bulloz epidermoliz terapiyasi sezilarli qiyinchiliklarni ifodalaydi, chunki kasallik surunkali, ko'pincha chidamli kechish va immun zararlanishning chuqur joylashuvi bilan tavsiflanadi. Davolashga yondashuv kasallikning klinik shakli, yallig'lanish faolligi darajasi, chandiqli o'zgarishlar ifodalanganligi va shilliq pardalar jalb qilinishi bilan belgilanadi (Gupta va soavt., 2012; Miyamoto va soavt., 2022). EBA ning aniq infiltratsiya va faol pufak hosil bo'lishi bilan kechadigan yallig'lanish variantlarida terapiya asosini tizimli glyukokortikosteroidlar tashkil etadi. Prednizolon 0,5–1 mg/kg/sut dozada, klinik nazoratga erishilgandan keyin bosqichma-bosqich pasaytirish bilan tayinlanadi. Biroq glyukokortikosteroidlar bilan monoterapiya ko'pincha remissiyani qo'llab-quvvatlash uchun yetarli bo'lmaydi, bu steroid tejovchi immunosupressiv vositalarni ulashni talab qiladi.

Ikkinchi qator preparatlar sifatida azatioprin, mikofenolat mofetil va metotreksat qo'llaniladi. Bu preparatlar tizimli glyukokortikosteroidlar dozasini pasaytirish va ularning uzoq muddatli nojo'ya ta'sirlari xavfini kamaytirish imkonini beradi. Muayyan vositani tanlash hamroh patologiya, ko'tarilishi va klinisist tajribasi bilan belgilanadi (Gupta va soavt., 2012). Og'ir va refrakter hollarda, ayniqsa teri va shilliq pardalarning tarqalgan zararlanishida siklofosfamid, vena ichi immunoglobulinlari va rituksimab ishlatilishi mumkin. Anti-CD20-terapiya aniq autoantitanachali faollikda istiqbolli variant sifatida ko'rib chiqiladi, chunki u VII tip kollagenga antitanachalar ishlab chiqarish manbai bo'lgan B-hujayralar eliminatsiyasiga qaratilgan. Ayrim klinik vaziyatlarda aylanib yuruvchi autoantitanachalar darajasini vaqtincha pasaytirish imkonini beradigan plazmaferez qo'llaniladi (Miyamoto va soavt., 2022).

Shuni ta'kidlash lozimki, yallig'lanish komponenti minimal ifodalangan EBA ning klassik mexanobulloz shakli ko'pincha immunosupressiv terapiyaga kamroq sezgir. Bu kalit patogenetik bo'g'in sublamina densa zonasida joylashgan VII tip kollagen yakor fibrillalarining tuzilma zararlanishi ekanligi bilan bog'liq. Hatto faol yallig'lanish bostirilganda ham shakllangan chandiqli o'zgarishlar saqlanadi, yangi elementlarning bitishi esa atrofik chandiqlar va miliumlar hosil bo'lishi bilan kechadi (Hallel-Halevy va soavt., 2001). Barcha bemorlarga teri mexanik jarohatlanishini minimallashtirish, eroziv yuzalarni puxta parvarish qilish va ikkilamchi infeksiya profilaktikasi tavsiya etiladi. Ichakning yallig'lanish kasalliklari bilan assotsiatsiya mavjud bo'lganda asosiy kasallik terapiyasi teri jarayoni faolligini kamaytirishga yordam berishi mumkin. Shunday qilib, EBA ni davolash uzoq muddatli kuzatuv va terapiyani bosqichma-bosqich korreksiyalashni talab qiladi, to'liq barqaror remissiyaga erishish esa barcha hollarda ham mumkin emas.

4.8. Subepidermal autoimmun pufakli dermatozlarning qiyosiy tavsifi

Morfologik belgining — subepidermal pufak shakllanishining umumiyligiga qaramay, turli autoimmun pufakli dermatozlar antigen nishoni, dermoepidermal birikma zonasidagi ajralish darajasi, immun javob tipi va klinik kechishi bo'yicha sezilarli darajada farq qiladi. Bulloz pemfigoid va gestatsion pemfigoid lamina lucida tuzilmalarining zararlanishi va IgG vositasidagi eozinofil yallig'lanishning ustunligi bilan tavsiflanadi. Shilliq-dominant pemfigoid doimiy yallig'lanish jarayoni natijasida shilliq pardalarning surunkali chandiqlanishiga moyilligi bilan farqlanadi. Chiziqli IgA-dermatoz asosan IgA vositasidagi neytrofil yallig'lanish bilan bog'liq va ko'pincha aniq chandiqlanishsiz kechadi. Eng chuqur ajralish darajasi

orttirilgan bulloz epidermolizda kuzatiladi, unda nishon sublamina densa zonasida joylashgan VII tip kollagen bo'lib, bu atrofik chandiqlar va miliumlar shakllanishiga moyillikni belgilaydi. Barcha shakllarning differensial diagnostikasining kalit bosqichi immun depozitlar fiksatsiyasi darajasini aniqlash imkonini beradigan salt-split skin metodikasidan foydalangan holda tekshiruvdir. Asosiy subepidermal autoimmun pufakli dermatozlarning qiyosiy tavsifi 4.1-jadvalda keltirilgan.

4.1-jadval. Subepidermal autoimmun bulloz dermatozlarning qiyosiy tavsifi

Mezon	BP	PG	MMP	LABD	EBA
Asosiy Ag	BP180, BP230	BP180 (NC16A)	BP180, LM332, α6β4	BP180 (LAD-1)	Col VII
Ajralish darajasi	LL	LL	LL	LL	SLD
Ustun Ig	IgG	IgG	IgG ± IgA	IgA	IgG
Effektor hujayralar	Eo	Eo	Ly ± Eo	Neu	Neu
Chandiqlanish	–	–	+++	–	+++
Shilliq pardalar	±	–	+++	±	±
1-qator terapiya	GKS	GKS	IS	Dapson	GKS+IS

Izohlar: BP — bulloz pemfigoid; PG — gestatsion pemfigoid; MMP — shilliq-dominant (chandiqlanuvchi) pemfigoid; LABD — chiziqli IgA-bulloz dermatoz; EBA — orttirilgan bulloz epidermoliz; Ag — autoantigen; Col VII — VII tip kollagen; LL — lamina lucida; SLD — sublamina densa; Ig — immunoglobulinlar; Eo — eozinofillar; Neu — neytrofillar; Ly — limfotsitlar; GKS — glyukokortikosteroidlar; IS — immunosupressiya.

Shunday qilib, autoantigen va dermoepidermal birikma zonasidagi ajralish darajasini aniqlash subepidermal autoimmun pufakli dermatozlarda aniq diagnostika va terapevtik taktikani tanlash uchun muhim ahamiyatga ega.

5-BOB. IMMUNOKOMPLEKS PUFAKLI DERMATOZLAR

5.1. Terining immunokompleks zararlanishlarining umumiy tavsifi

Immunokompleks pufakli dermatozlar terining zararlanishi aylanib yuruvchi immun komplekslarning cho'kishi va keyingi komplement faollashishi hamda dermada yallig'lanish reaksiyasi rivojlanishi bilan bog'liq bo'lgan kasalliklar guruhini ifodalaydi. Autoantitanachalar epidermis yoki dermoepidermal birikma tuzilma oqsillariga qarshi yo'naltirilgan pemfiguslar va pemfigoidlardan farqli o'laroq, immunokompleks dermatozlarda birlamchi bo'g'in immunoglobulin saqlovchi komplekslarning dermaning so'rg'ich qatlamida hosil bo'lishi va fiksatsiyasidir (Amber va soavt., 2018; Hashimoto va soavt., 2023).

Patogenetik kaskad quyidagilarni o'z ichiga oladi:

- IgA saqlovchi immun komplekslarning hosil bo'lishi;
- ularning derma so'rg'ichlarida granulyar cho'kishi;
- komplementning faollashishi;
- neytrofillar xemotaksisi;
- proteazalarning ajralishi;
- bazal membrananing zararlanishi va subepidermal pufak shakllanishi.

Ushbu guruhning klassik vakili Dyuring gerpetiform dermatitidir.

5.2. Dyuring gerpetiform dermatiti

5.2.1. Ta'rifi va tasnifdagi o'rni

Dyuring gerpetiform dermatiti (dermatitis herpetiformis, DH) — glyuten-sezgir enteropatiya bilan assotsiatsiyalangan surunkali retsidivlanuvchi immunokompleks subepidermal pufakli dermatoz (Zone, 2005; Reunala va soavt., 2021). Autoimmun bulloz dermatozlarning zamonaviy tasnifiga ko'ra, DH subepidermal IgA vositasidagi kasalliklarga kiradi (Hashimoto va soavt., 2023).

5.2.2. Epidemiologiya

Kasallanish va tarqalganlik mintaqaga qarab o'zgaradi. Eng yuqori ko'rsatkichlar Finlyandiya va Shimoliy Yevropaning boshqa mamlakatlarida qayd etilgan (Salmi va soavt., 2011). 40 yillik uzoq muddatli prospektiv tadqiqot ma'lumotlariga ko'ra, DH kasallanishi pasayishga moyillikka ega, bu tseliakiya diagnostikasining yaxshilanishi va glyutensiz parhezning erta tayinlanishi bilan bog'lanadi (Salmi va soavt., 2011).

5.2.3. Immunopatogenez

Gerpetiform dermatit patogenezini tushunishda kalit bosqich epidermal transglutaminaza (TG3) ni kasallikning asosiy autoantigeni sifatida kashf etish bo'ldi (Sárdy va soavt., 2002). Bu DH ning glyuten-sezgir

enteropatiya bilan chambarchas bog'liq IgA vositasidagi autoimmun jarayon ekanligini yakuniy isbotlash imkonini berdi.

Ichakda immun javobning boshlanishi

Patogenetik jarayon ingichka ichak shilliq pardasida genetik jihatdan moyil shaxslarda (HLA-DQ2/DQ8) glyuten ta'sirida boshlanadi (Zone, 2005; Reunala va soavt., 2021). To'qima transglutaminazasi (tTG, TG2) ta'sirida gliadin peptidlarining deamidlanishi yuz beradi, bu ularning immunogenligini oshiradi. Modifikatsiyalangan peptidlar antigen taqdim etuvchi hujayralar tomonidan T-limfotsitlarga taqdim etiladi, bu CD4+ T-hujayralar faollashishini, B-hujayrali javob stimulyatsiyasini va tTG ga qarshi IgA-antitanachalar ishlab chiqarilishini ishga tushiradi. Shunday qilib, dastlab ichakda TG2 ga qarshi yo'naltirilgan autoimmun javob shakllanadi (Zone, 2005).

Epidermal transglutaminazaga (TG3) antitanachalar hosil bo'lishi

DH bilan og'rigan bemorlarda autoantitanachali javob qo'shimcha yo'nalish oladi — asosiy teri autoantigeni bo'lgan epidermal transglutaminazaga (TG3) qarshi (Sárdy va soavt., 2002). Anti-TG2 javob anti-TG3 dan oldin keladi, epitop-spreding va kesishgan autoimmun reaksiya shakllanadi, anti-TG3 IgA esa qonda aylanadi va immun komplekslar hosil qilish qobiliyatiga ega deb hisoblanadi (Reunala va soavt., 2021). TG3 epidermisda ekspressiya qilinadi, biroq DH da hujayra ichidagi ekspressiya emas, balki aylanib yuruvchi IgA-TG3-komplekslarning dermaning so'rg'ich qatlamida fiksatsiyasi kalit ahamiyatga ega.

IgA cho'kishi va immun komplekslar shakllanishi

DH ning xarakterli xususiyati IgA ning dermaning yuqori qismlarida, asosan so'rg'ichlarda granulyar cho'kishidir (Reunala va soavt., 2015; Görög va soavt., 2021). IgA TG3 bilan komplekslar hosil qiladi, ular dermoepidermal birikma zonasida deponirlanadi, dermaning so'rg'ich qatlamida barqaror fiksatsiyalanadi va hatto klinik remissiyada ham saqlanadi. Shuni ta'kidlash muhimki, IgA depozitlari terida hatto glyutensiz parhez boshlangandan keyin ham uzoq vaqt saqlanishi mumkin, bu ularning yuqori barqarorligidan dalolat beradi (Reunala va soavt., 2021).

Komplement faollashishi va neytrofil kaskadi

IgA-komplekslar fiksatsiyasidan so'ng komplement, asosan muqobil yo'l bo'yicha faollashadi (Zone, 2005). Bu C3a va C5a hosil bo'lishi, neytrofillarning aniq xemotaksisi, neytrofillarning derma so'rg'ichlariga migratsiyasi bilan kechadi. Neytrofillar so'rg'ich qatlamida mikroabssesslar hosil qiladi, bu kasallikning gistologik markeridir (Amber va soavt., 2018). Neytrofillarning faollashishi proteolitik fermentlar, elastaza, metalloproteinazalar va kislorodning reaktiv shakllarining ajralishiga olib

keladi. Bu mediatorlar bazal membrana komponentlarining zararlanishiga sabab bo'ladi va subepidermal ajralishga olib keladi.

Pufak shakllanishi mexanizmi

DH da pufak hosil bo'lishi ikkilamchi yallig'lanish jarayonidir. Antitanachalar gemidesmosomalar tuzilma oqsillariga qarshi yo'naltirilgan bulloz pemfigoiddan farqli o'laroq, DH da: BP180 yoki BP230 ning bevosita autoantitanachali zararlanishi bo'lmaydi; bazal membrana bo'ylab chiziqli yog'dulanish kuzatilmaydi; ajralish dermaning so'rg'ich qatlamining neytrofil destruksiyasi natijasida shakllanadi (Amber va soavt., 2018; Hashimoto va soavt., 2023). Shunday qilib, DH da pufak subepidermal bo'lib, neytrofil yallig'lanish fonida shakllanadi, bu immunokompleks zararlanishning natijasidir.

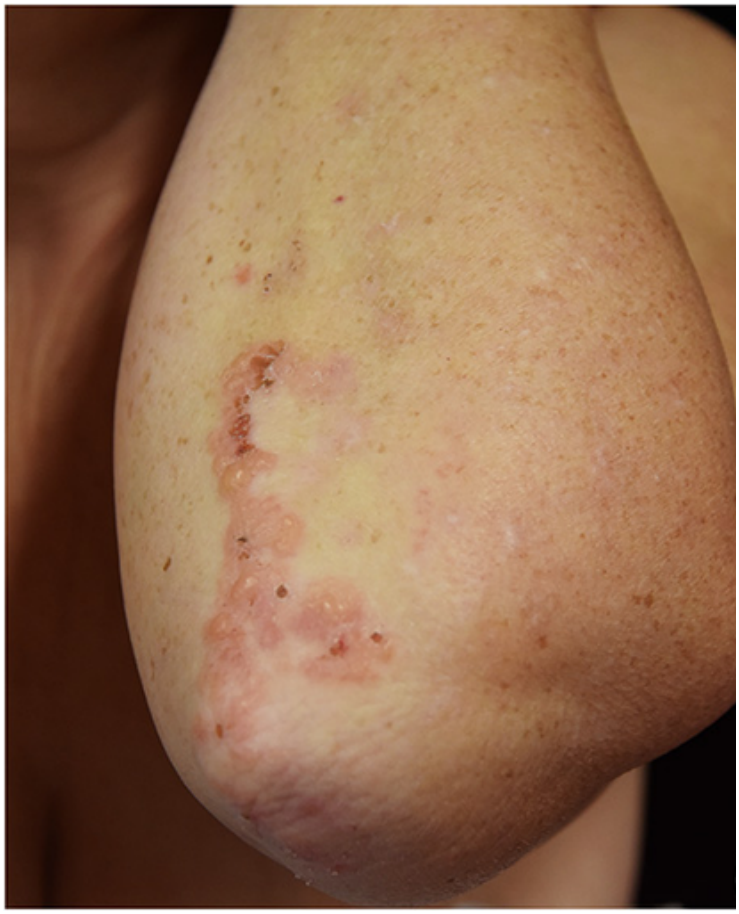
Ichak va teri immun javobining aloqasi

DH tizimli autoimmun jarayonning modelini ifodalaydi, unda birlamchi immun javob ichakda boshlanadi, autoantitanachalar tizimli aylanadi, klinik manifestatsiya esa terida rivojlanadi. Glyuten ta'sirini to'xtatish anti-TG2 va anti-TG3 antitanachalar titrlarining pasayishiga va teri ko'rinishlarining bosqichma-bosqich kamayishiga olib keladi (Reunala va soavt., 2021; Görög va soavt., 2021). Bu ma'lumotlar glyutenning patogenetik rolini tasdiqlaydi va qat'iy glyutensiz parhezning samaradorligini izohlaydi.

Shunday qilib, gerpetiform dermatit immunopatogenezi ichakda glyuten bilan induksiyalangan autoimmun javobning ketma-ket kaskadini ifodalaydi, bunda to'qima (TG2) va epidermal (TG3) transglutaminazalarga IgA hosil bo'lishi, dermaning so'rg'ich qatlamida IgA-TG3 immun komplekslarining shakllanishi va granulyar cho'kishi, keyingi komplement faollashishi, neytrofil yallig'lanish va ikkilamchi subepidermal ajralish yuz beradi, bu uning ichak va teri autoimmun patologiyasining chambarchas patogenetik aloqasini namoyish etuvchi IgA vositasidagi immunokompleks dermatoz sifatidagi mohiyatini aks ettiradi (Sárdy va soavt., 2002; Reunala va soavt., 2021).

5.2.4. Klinik manzara

Gerpetiform dermatit surunkali retsidivlanuvchi kechish va aniq qichishish bilan tavsiflanadi, bu kasallikning yetakchi va ko'pincha eng holdan toydiruvchi simptomidir (Reunala va soavt., 2021). Ayrim hollarda qichishish va achishish ko'rinadigan teri elementlari paydo bo'lishidan oldin keladi, bu dermaning so'rg'ich qatlamidagi erta yallig'lanish faolligini aks ettiradi.



5.1-rasm. Dyuring gerpetiform dermatiti. Tirsak bo'g'imining yozuvchi yuzasi zararlanishi. Taqdim etilgan rasmda gerpetiform dermatit uchun tipik joylashuv bo'lgan tirsak bo'g'imining yozuvchi yuzasida guruhlashgan papulo-vezikulyoz elementlar vizualizatsiya qilingan. O'choq markazida vezikulalar va tirnalishlar buzilishi natijasida shakllangan mayda eroziyalar va serozli-gemorragik po'stloqlar qayd etiladi. O'choq cheti bo'ylab guruhlar bo'lib joylashgan yakka pushti-eritematoz papulalar va mayda vezikulalar saqlanadi.

Klinik manzara toshmalar polimorfizmi bilan farq qiladi. Tipik elementlar guruhlashib joylashgan mayda taranglashgan vezikulalar, papulalar va papulo-vezikulalar bo'lib, bu «gerpetiform» atamasining qo'llanilishiga sabab bo'lgan. Biroq kasallik virusli infeksiyaga aloqasi yo'q va gerpes uchun tipik elementlar evolyutsiyasi bilan kechmaydi. Intensiv qichishish va terining doimiy jarohatlanishi tufayli bemorlar ko'pincha toshmalarni rivojlanishning erta bosqichidayoq tirnalaydi, shuning uchun ko'rikda ko'pincha ekskoriatsiyalar, gemorragik po'stloqlar, eroziyalar va yallig'lanishdan keyingi giperpigmentatsiya uchastkalari aniqlanadi, intakt vezikulalar esa bo'lmasligi yoki kam miqdorda uchrashi mumkin (Antiga va

soavt., 2013).

Gerpetiform dermatit uchun toshmalarning simmetrik joylashuvi xarakterli. Eng tipik zararlanish zonalari tirsak va tizza bo'g'imlarining yozuvchi yuzalari, dumba sohasi, bel-dumg'aza zonasi, yelkalar va boshning sochli qismidir (5.1-rasm). Bunday joylashuv tanlanuvchanligi kasallikning klinik markeri hisoblanadi va boshqa subepidermal pufakli dermatozlar bilan differensial diagnostikada yordam beradi (Reunala va soavt., 2021). Yuz va tananing oldingi yuzasi kamroq zararlanadi. Shilliq pardalar juda kamdan-kam jalb qilinadi, bu pemfiguslar va pemfigoidlarning ba'zi shakllariga nisbatan muhim farqlovchi belgidir (Amber va soavt., 2018).

Qichishish intensivligi ko'rinadigan elementlar soniga nomutanosib bo'lishi mumkin. U ko'pincha uyquni buzadi, hayot sifatini pasaytiradi va bemorning tibbiy yordamga murojaat qilishining asosiy sababidir. Kasallikning uzoq kechishida doimiy jarohatlanish fonida lixenifikatsiya o'choqlari shakllanishi mumkin. Gerpetiform dermatitning glyuten-sezgir enteropatiya bilan chambarchas assotsiatsiyasiga qaramay, aniq gastroenterologik simptomatika faqat bemorlarning bir qismida kuzatiladi. Ko'pchilik bemorlarda ichak ko'rinishlari bo'lmaydi yoki subklinik xarakterga ega, biroq maqsadli tekshiruvda ingichka ichak vorsinkalari atrofiyasining morfologik belgilari aniqlanadi (Reunala va soavt., 2021). Bu kasallikning klinik manifestatsiyasidagi teri dominantasini ta'kidlaydi. Gerpetiform dermatit kechishi surunkali, kuchayish va nisbiy remissiya davrlari bilan. Glyutensiz parhez retsidivlar chastotasi va teri ko'rinishlari ifodalanganligining bosqichma-bosqich pasayishiga olib keladi, biroq to'liq klinik remissiya oylar yoki hatto yillar davomida rivojlanishi mumkin, bu teridan immun depozitlarning sekin eliminatsiyasini aks ettiradi (Reunala va soavt., 2021).

5.2.5. Diagnostika

Gerpetiform dermatit diagnostikasi klinik, morfologik va immunologik ma'lumotlar majmuiga asoslanadi, bunda dermaning so'rg'ich qatlamida IgA ning xarakterli granulyar depozitlarini aniqlash imkonini beradigan to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya (PIF) hal qiluvchi ahamiyatga ega (Görög va soavt., 2021; Reunala va soavt., 2021).

Klinik shubha

Diagnostika uchun asos tipik klinik manzaradir: intensiv qichishish, oyoq-qo'llarning yozuvchi yuzalarida, dumbalarda va bel-dumg'aza sohasida simmetrik guruhlashgan papulo-vezikulyoz elementlar, shuningdek aniq qichishish tufayli ekskoriatsiyalar va po'stloqlarning ustunligi (Reunala va soavt., 2021; Antiga va soavt., 2013). Bunday klinik manzara mavjud

bo'lganda, ayniqsa yosh va o'rta yoshdagi bemorlarda, hatto aniq ichak simptomatikasi bo'lmaganda ham gerpetiform dermatitni istisno qilish zarur.

Kuchayishlar provokatsiyasida yodning roli

Klinik amaliyotda yod va yod saqlovchi preparatlar gerpetiform dermatit kuchayishini provokatsiya qilishi mumkinligi allaqachon ma'lum. Kasallikning erta tavsiflaridayoq yodidlar qabul qilingandan yoki yod saqlovchi antiseptiklarni tashqi qo'llagandan keyin teri ko'rinishlarining kuchayishi qayd etilgan. Yodning provokatsiyalovchi ta'sir mexanizmi yakuniy aniqlanmagan, biroq u terida allaqachon mavjud IgA vositasidagi yallig'lanish jarayonining kuchayishi bilan bog'liq deb taxmin qilinadi. Yodidlar neytrofillarning xemotaksisi va funksional faolligini kuchaytirish, ularning degranulyatsiyasini va proteolitik fermentlar ajralishini oshirish qobiliyatiga ega. Gerpetiform dermatitda pufak shakllanishi asosida dermaning so'rg'ich qatlamining mikroabssesslar hosil bo'lishi bilan neytrofil infiltratsiyasi yotgani sababli, neytrofil bo'g'inining qo'shimcha stimulyatsiyasi dermoepidermal birikma zararlanishining kuchayishiga olib kelishi mumkin.

Klinik jihatdan bu quyidagilardan keyin qichishish kuchayishi va yangi papulo-vezikulyoz elementlar paydo bo'lishida namoyon bo'ladi: yodidlar saqlovchi preparatlarni qabul qilish, yod miqdori yuqori kontrast moddalardan foydalanish, yod saqlovchi eritmalarni tashqi qo'llash (tarixan provokatsion yod probalari, jumladan Yadasson probasi deb ataladigan proba — teriga 50% kaliy yodidi malhamini applikatsiya qilish yoki kaliy yodidini peroral tayinlash bilan 24–48 soat ichida tipik toshmalar paydo bo'lishini baholash ishlatilgan). Hozirgi vaqtda yod bilan provokatsion probalar ularning potensial xavfliligi va tashxisni tasdiqlashning yuqori spetsifik usuli sifatida to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya mavjudligida zarurat yo'qligi tufayli rutin diagnostikada qo'llanilmaydi (Görög va soavt., 2021; Reunala va soavt., 2021). Shunga qaramay, gerpetiform dermatit tashxisi qo'yilgan bemorlarga yod saqlovchi preparatlarni asossiz qo'llashdan qochish tavsiya etiladi, ayniqsa kasallikning faol fazasida.

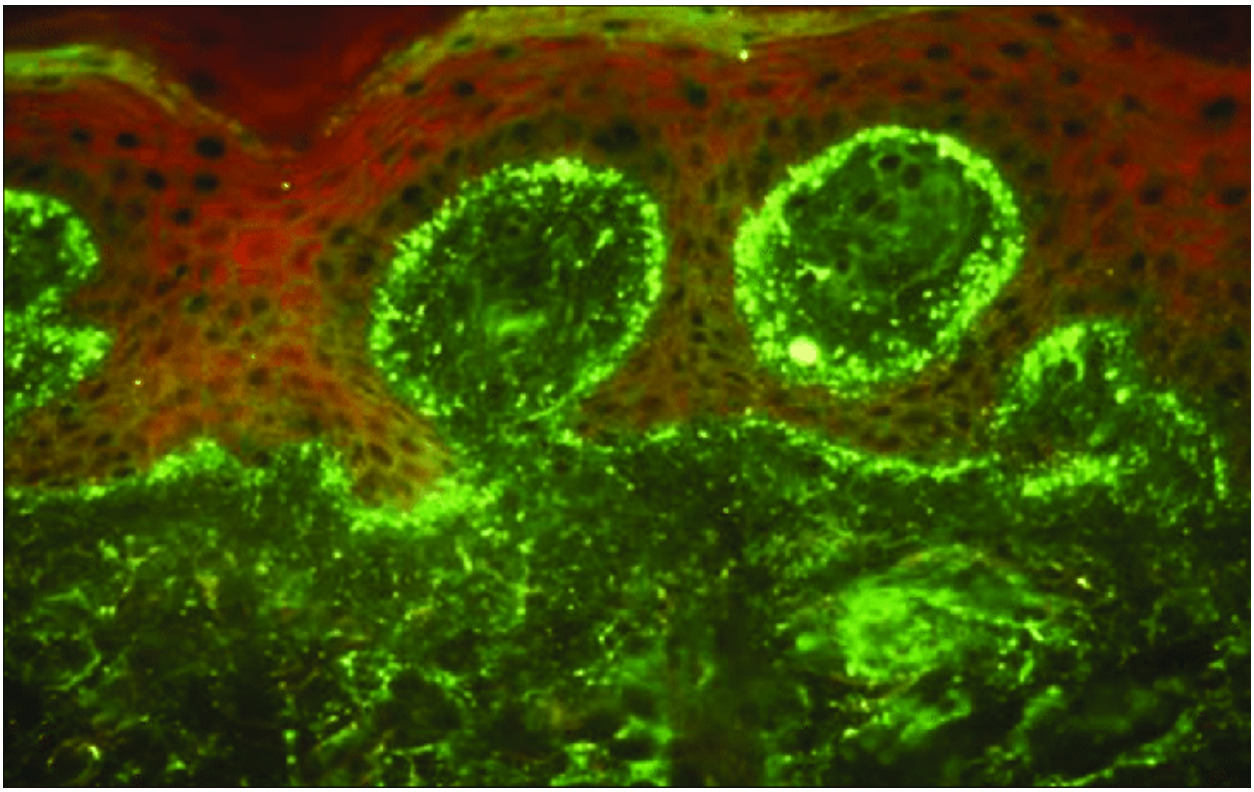
Gistologik tekshiruv

Terining gistologik tekshiruvi subepidermal pufak va derma so'rg'ichlarida xarakterli neytrofil mikroabssesslarni aniqlaydi. Kasallikning erta bosqichlarida aniq ajralishsiz dermaning yuqori qismlarida neytrofillar to'planishi kuzatilishi mumkin, bu immun yallig'lanishning erta bosqichini aks ettiradi (Amber va soavt., 2018). Biroq gistologik manzara qat'iy spetsifik emas va boshqa subepidermal pufakli dermatozlarni, jumladan

chiziqli IgA-dermatoz va bulloz pemfigoidni eslatishi mumkin. Shuning uchun gistologiya immunomorfologik ma'lumotlar majmuida talqin qilinishi kerak.

To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya

To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya gerpetiform dermatit diagnostikasining «oltin standarti» hisoblanadi (Görög va soavt., 2021). Biopsiya zararlanish o'chog'iga yaqin joylashgan (perilezional) klinik jihatdan o'zgarmagan yoki minimal o'zgargan teridan bajarilishi kerak. Formalindan foydalanish nomaqbul; material maxsus transport muhitiga joylashtiriladi. Xarakterli topilma IgA ning dermaning so'rg'ich qatlamida, asosan dermal so'rg'ichlar cho'qqilarida granulyar cho'kishidir. Komplementning C3 komponentining hamroh cho'kishi mumkin.



5.2-rasm. Gerpetiform dermatitda to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya (IgA). Perilezional terida asosan dermal so'rg'ichlar cho'qqilarida joylashgan IgA ning intensiv granulyar («donador») yog'dulanishi aniqlanadi. Yorqin flyuoressent depozitlarning o'choqli to'planishi gerpetiform dermatit uchun patognomonik bo'lgan xarakterli klaster patternni shakllantiradi.

Ushbu pattern gerpetiform dermatit uchun patognomonik bo'lib, uni bazal membrana bo'ylab chiziqli yog'dulanish aniqlanadigan chiziqli IgA-dermatozdan farqlash imkonini beradi (Amber va soavt., 2018; Hashimoto

va soavt., 2023). Shuni hisobga olish kerakki, glyutensiz parhezni uzoq muddat saqlashda IgA-depozitlar intensivligi pasayishi mumkin, biroq ular terida uzoq vaqt saqlanishi mumkin (Reunala va soavt., 2021).

Serologik diagnostika

Serologik tekshiruv tseliakiya bilan assotsiatsiyani tasdiqlashga qaratilgan va quyidagilarni aniqlashni o'z ichiga oladi: to'qima transglutaminazasiga IgA (anti-tTG), endomiziyga IgA, zarurat bo'lganda — epidermal transglutaminazaga (TG3) antitanachalar (Görög va soavt., 2021; Reunala va soavt., 2021). Anti-tTG va anti-endomizial antitanachalarning ko'tarilgan titrlari tashxisni qo'llab-quvvatlaydi va glyutenga bog'liq autoimmun jarayonning faolligini aks ettiradi. IgA ning umumiy darajasini aniqlash yolg'on-manfiy natijalarga olib kelishi mumkin bo'lgan selektiv IgA tanqisligini istisno qilish uchun majburiydir.

Tseliakiyaga tekshiruv

DH ning glyuten-sezgir enteropatiya bilan majburiy patogenetik aloqasini hisobga olib, barcha bemorlarga serologik skrining va, ko'rsatmalar bo'yicha, ingichka ichak shilliq pardasi biopsiyasini o'z ichiga olgan gastroenterologik tekshiruv ko'rsatiladi (Zone, 2005; Reunala va soavt., 2021). Hatto ichak simptomatikasi bo'lmaganda ham ko'pchilik bemorlarda turli darajadagi enteropatiyaning morfologik belgilari aniqlanadi.

Differensial diagnostika

Differensial diagnostika chiziqli IgA-dermatoz, bulloz pemfigoid, IgA-pemfigus va toksik-allergik pufakli reaksiyalar bilan o'tkaziladi (Amber va soavt., 2018; Hashimoto va soavt., 2023). Kalit diagnostik mezon PIF da IgA ning dermaning so'rg'ich qatlamida granulyar cho'kish xarakteridir.

Diagnostik algoritm

EADV konsensus tavsiyalariga ko'ra (Görög va soavt., 2021), gerpetiform dermatitga shubha qilinganda quyidagilar tavsiya etiladi: PIF uchun perilezional biopsiya bajarish; tseliakiyaga serologik tekshiruv o'tkazish; xarakterli IgA-depozitlar aniqlanganda tashxisni tasdiqlash; tashxis qo'yilgandan so'ng glyutensiz parhez tayinlash. Shunday qilib, gerpetiform dermatit diagnostikasi klinik shubha va majburiy immunomorfologik tasdiqning uyg'unligiga asoslanadi, bunda to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya kasallikni verifikatsiya qilishning kalit va belgilovchi usuli bo'lib qoladi (Görög va soavt., 2021; Reunala va soavt., 2021).

5.2.6. Davolash

Gerpetiform dermatitni davolash Yevropa dermatologiya va venerologiya akademiyasi (EADV) tomonidan boshlangan zamonaviy Yevropa konsensus tavsiyalari S2k ga muvofiq (Görög va soavt., 2021),

shuningdek DH bilan og'rigan bemorlarni olib borish bo'yicha zamonaviy sharhlar va klinik tavsiyalarni hisobga olgan holda o'tkaziladi (Reunala va soavt., 2021). Terapevtik strategiya quyidagilarga qaratilgan: teri ko'rinishlarini bostirish, qichishishni nazorat qilish, glyutenga bog'liq autoimmun jarayonni korreksiyalash, tseliakiya asoratlarining oldini olish.

Prinsipial jihatdan davolash ikkita bir-birini to'ldiruvchi komponentni o'z ichiga olishini tushunish muhim: umrbod glyutensiz parhez va teri ko'rinishlarini tez nazorat qilish uchun dorivor terapiya. Qat'iy glyutensiz parhez davolashning poydevori bo'lib, barcha bemorlarga istisnosiz tayinlanadi. Glyutenni ratsiondan chiqarish to'qima va epidermal transglutaminazalarga antitanachalar titrlarining bosqichma-bosqich pasayishiga, ichak va terida yallig'lanish faolligining kamayishiga, shuningdek teri toshmalari retsidivlari chastotasining pasayishiga olib keladi (Reunala va soavt., 2021). Teri ko'rinishlarini nazorat qilishdan tashqari, parhezga rioya qilish tseliakiya asoratlari, jumladan malabsorbtsiya va ichak limfomasi rivojlanishi xavfining oldini olish uchun muhim ahamiyatga ega. Shuni hisobga olish kerakki, klinik samara bosqichma-bosqich rivojlanadi: toshmalar regressi va serologik markerlar kamayishi oylar va hatto yillar davom etishi mumkin, teridagi IgA immun depozitlari esa sekin yo'qoladi.

Teri ko'rinishlarini tez bartaraf etish uchun birinchi qator preparat dapson bo'lib, uning ta'siri gerpetiform dermatitda yallig'lanishning kalit bo'g'ini bo'lgan neytrofil faollikni bostirish bilan patogenetik jihatdan asoslangan (Görög va soavt., 2021). Preparat qichishishni tez kamaytirishni va yangi elementlar paydo bo'lishini to'xtatishni ta'minlaydi, ko'pincha terapiya boshlangandan keyingi dastlabki 24–72 soat ichida.

Dapson tayinlash xususiyatlari va terapiya monitoringi

Dapson gerpetiform dermatitning teri ko'rinishlarini tez bartaraf etish uchun birinchi qator preparat, biroq uni qo'llash gematologik va metabolik asoratlar xavfi tufayli majburiy laborator nazoratni talab qiladi (Görög va soavt., 2021; Reunala va soavt., 2021). Terapiyani boshlashdan oldin gemoglobin darajasi va leykotsitar formulani aniqlash bilan umumiy qon tahlili, retikulotsitlar sanog'i, glyukoza-6-fosfatdegidrogenaza (G6PD) faolligini aniqlash, shuningdek jigar funksiyasini (ALT, AST, umumiy bilirubin) baholashni o'z ichiga olgan bazaviy laborator tekshiruv o'tkazish zarur. G6PD faolligini aniqlash muhim ahamiyatga ega, chunki uning tanqisligi dapson terapiyasi fonida aniq gemoliz xavfini sezilarli darajada oshiradi. Ushbu ferment yetarli bo'lmagan faollikdagi bemorlarda eritrotsitlar oksidlanish stressiga yuqori sezgirlikka ega, chunki ularning

reaktiv kislorod metabolitlarini neytrallash qobiliyati pasayadi. Dapson aniq oksidlovchi potensialga ega preparatlarga kiradi, bu G6PD tanqisligida massiv tomir ichi gemoliziga va og'ir anemiya rivojlanishiga olib kelishi mumkin.

Davolash minimal dozalardan, odatda sutkasiga 25–50 mg dan boshlanadi, bu preparatning ko'tarilishini baholash va gemolitik anemiya hamda metgemoglobinemiya rivojlanishi xavfini kamaytirish imkonini beradi. Yaxshi ko'tarilishi va yetarli bo'lmagan klinik samarada doza minimal samarali dozaga yetguncha 3–7 kun (ba'zan 1–2 hafta) oralig'i bilan bosqichma-bosqich oshiriladi. Ko'pchilik hollarda terapevtik doza sutkasiga 50–100 mg ni tashkil etadi, kamroq sutkasiga 150–200 mg gacha oshirish talab qilinadi, bu faqat qat'iy laborator nazoratда yo'l qo'yiladi. Gerpetiform dermatitda klinik javob tez rivojlanadi va diagnostik ahamiyatga ega: qichishish kamayishi odatda 24–48 soat ichida, yangi elementlar paydo bo'lishining to'xtashi — 2–3 sutka ichida kuzatiladi. Tez samaraning bo'lmasligi tashxisni qayta ko'rib chiqishga majbur qiladi (Reunala va soavt., 2021).

Terapiya monitoringi muntazam o'tkaziladi. Dastlabki 1–2 haftada gemolizning erta belgilarini aniqlash uchun umumiy qon tahlilini nazorat qilish tavsiya etiladi. Terapiyaning dastlabki ikki oyi davomida umumiy qon tahlili har 1–2 haftada bajariladi. Barqaror ko'rsatkichlarda keyinchalik nazorat oyiga bir marta amalga oshiriladi. Vaqti-vaqti bilan jigar funksiyasi ko'rsatkichlari (ALT, AST) baholanadi. Klinik monitoring metgemoglobinemiya simptomlarini — sianoz, holsizlik, hansirash, bosh aylanishini baholashni o'z ichiga oladi. Yengil darajadagi gemoliz amalda muqarrar va dozaga bog'liq xarakterga ega, biroq aniq anemiya dozani korreksiyalash yoki preparatni bekor qilishni talab qiladi. Metgemoglobinemiya ko'pincha yuqori dozalarda rivojlanadi va sianoz hamda yuklamaga chidamlilikning pasayishi bilan kechishi mumkin. Glyutensiz parhezga rioya qilish fonida barqaror remissiyaga erishilishi bilan dapson dozasi bosqichma-bosqich pasaytiriladi. Ayrim hollarda 6–24 oydan so'ng preparatni kasallik retsidivisiz to'liq bekor qilish mumkin (Görög va soavt., 2021).

Dapsonga chidamsizlikda muqobil sifatida sulfapiridin yoki sulfasalazin xizmat qilishi mumkin, biroq ularning samaradorligi odatda pastroq, ko'tarilishi esa o'zgaruvchan (Görög va soavt., 2021). Shunday qilib, dapson gerpetiform dermatitni tez nazorat qilishning yuqori samarali vositasidir, biroq uni qo'llash qat'iy laborator va klinik monitoringni talab qiladi.

Muqobil terapiya

Dapsonga chidamsizlikda yoki qarshi ko'rsatmalar mavjud bo'lganda sulfapiridin yoki sulfasalazinni qo'llashga yo'l qo'yiladi (Görög va soavt., 2021). Tizimli glyukokortikosteroidlar tanlov preparatlariga kirmaydi, chunki ular kasallikning kalit neytrofil mexanizmiga ta'sir ko'rsatmaydi va faqat vaqtinchalik samara beradi. Immunosupressiv preparatlar juda kamdan-kam ishlatiladi va atipik yoki chidamli kechishda istisno sifatida ko'rib chiqiladi. Shunday qilib, gerpetiform dermatitni davolash patogenetik terapiya sifatida umrbod glyutensiz parhez va simptomlarni tez nazorat qilish vositasi sifatida dapsonning uyg'unligiga asoslangan. Terapevtik tavsiyalarga qat'iy rioya qilishda kasallik prognozi qulay, uzoq muddatli klinik remissiya esa ko'pchilik bemorlarda erishiladi (Reunala va soavt., 2021; Görög va soavt., 2021).

5.3. Paraneoplastik jarayonlarda gerpetiform toshmalar

Autoimmun bulloz dermatozlarning zamonaviy tasniflari paraneoplastik gerpetiform dermatitni mustaqil nozologik birlik sifatida ajratmaydi (Hashimoto va soavt., 2023). Klassik gerpetiform dermatit glyuten-sezgir enteropatiyaning teri manifestatsiyasi sifatida ko'rib chiqiladi va epidermal transglutaminazaga IgA-javob bilan patogenetik bog'liq (Sárdy va soavt., 2002; Görög va soavt., 2021). Shunga qaramay, klinik amaliyotda asosan limfoproliferativ kasalliklar va oshqozon-ichak trakti o'smalari fonida yuzaga keladigan gerpetiform dermatitsimon toshmalar holatlari tasvirlangan. Bunday kuzatuvlarda teri manzarasi gerpetiform dermatitni taqlid qilishi mumkin, biroq tseliakiyaning serologik markerlari bo'lmaydi va HLA-DQ2/DQ8 bilan tipik assotsiatsiya aniqlanmaydi. Bunday holatlarda immunomorfologik manzara o'zgaruvchan bo'lishi mumkin. Ayrim hollarda dermada IgA-depozitlar tasvirlanadi, biroq ularning taqsimoti va intensivligi gerpetiform dermatit uchun xarakterli klassik granulyar patterndan farq qilishi mumkin (Amber va soavt., 2018).

Jarayonning paraneoplastik tabiati ehtimolini quyidagi klinik vaziyatlarda hisobga olish kerak:

- kasallikning keksa yoshda boshlanishi;
- tseliakiyaning serologik markerlarining bo'lmasligi;
- HLA-DQ2/DQ8 ning manfiy natijalari, buni seronegativ variant bilan izohlash imkonsiz bo'lganda;
- glyutensiz parhezdan samaraning bo'lmasligi;
- atipik kechish yoki dapsonga chidamlilik;
- tizimli simptomlarning mavjudligi (ozish, anemiya, holsizlik).

Bunday hollarda neoplastik jarayonni istisno qilish maqsadida

kengaytirilgan tekshiruv o'tkazish talab qilinadi. Shunday qilib, to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya va klinik ko'rinishlarning tipik manzarasida gerpetiform dermatit tashxisi ehtimol bo'lib qoladi, biroq glyutenga bog'liq autoimmun jarayon belgilari bo'lmaganda va xavf omillari mavjud bo'lganda gerpetiform toshmalarni paraneoplastik immunokompleks dermatoz ko'rinishi sifatida ko'rib chiqish kerak.

5.4. Tizimli qizil bo'richa pufakli shakli (bullous systemic lupus erythematosus, BSLE)

Tizimli qizil bo'richa pufakli shakli (bullous systemic lupus erythematosus, BSLE) tizimli qizil bo'richa teri ko'rinishlarining kamdan-kam uchraydigan varianti bo'lib, VII tip kollagenga antitanachalari bo'lgan autoimmun subepidermal pufakli dermatozlar guruhiga kiradi (Hashimoto va soavt., 2023). Kasallik tizimli autoimmun jarayon kontekstida rivojlanadi va terining immunokompleks zararlanishi fonida subepidermal pufaklar shakllanishi bilan tavsiflanadi.

5.4.1. Patogenez

Tizimli qizil bo'richa asosida yadro antigenlariga (ikki spiralli DNK, nukleosomalar, ribonukleoproteinlar) qarshi autoantitanachalarning hosil bo'lishi yotadi, bu aylanib yuruvchi immun komplekslar shakllanishiga va ularning turli organ va to'qimalarda cho'kishiga olib keladi. Aynan shu mexanizm kasallikning tizimli xarakterini va buyraklar, tomirlar, seroz pardalar hamda terining zararlanishini belgilaydi. Tizimli qizil bo'richa pufakli shaklida ushbu mexanizm saqlanadi, biroq qo'shimcha ravishda dermoepidermal birikma yakor fibrillalarining asosiy tuzilma komponenti bo'lgan VII tip kollagenga autoantitanachali javob shakllanadi (Gammon va Briggaman, 1993; Contestable va soavt., 2014). Shunday qilib, TQB uchun xarakterli klassik immunokompleks zararlanishdan tashqari, terining tuzilma oqsiliga qarshi yo'naltirilgan organospetsifik autoimmun jarayon yuzaga keladi.

VII tip kollagenga antitanachalar (asosan IgG sinf) bazal membrana zonasida fiksatsiyalanadi, komplementni faollashtiradi va aniq neytrofil infiltratsiyani induksiya qiladi. Proteolitik fermentlarning ajralishi yakor fibrillalarining zararlanishiga va subepidermal pufak shakllanishiga olib keladi. Autoantitanachalar dermoepidermal birikmaning tuzilma komponentiga qarshi yo'naltirilganligiga qaramay, to'qimalarning buzilishida kalit rolni yallig'lanishli, neytrofil vositasidagi reaksiya o'ynaydi (Amber va soavt., 2018). Demak, TQB pufakli shakli o'zida ikkita patogenetik mexanizmni birlashtiradi: bo'richa uchun xarakterli tizimli immunokompleks jarayon va subepidermal pufaklar rivojlanishini

belgilaydigan VII tip kollagenga lokal autoantitanachali javob. Shunday qilib, tuzilma oqsiliga autoantitanachalarning mavjudligiga qaramay, BSLE da pufak hosil bo'lishi ko'p jihatdan immunokompleks yallig'lanish bilan vositalangan, bu uni boshqa neytrofil vositasidagi dermatozlarga yaqinlashtiradi (Amber va soavt., 2018).

5.4.2. Klinik manzara

Kasallik eritematoz yoki o'zgarmagan teri fonida taranglashgan pufaklarning to'satdan paydo bo'lishi bilan namoyon bo'ladi. Toshmalar fotosezgirlik uchun xarakterli uchastkalarda ham, tana va oyoq-qo'llarda ham yuzaga kelishi mumkin. Pufaklar ko'pincha ko'plab, eroziyalar hosil bo'lishi bilan yorilishga moyil, biroq, qoida tariqasida, aniq chandiqlanishsiz bitadi (5.3-rasm). Ko'pincha bir vaqtning o'zida tizimli qizil bo'richaning boshqa belgilari mavjud bo'ladi: fotosensibilizatsiya, diskoid o'choqlar, artralgiyalar, serologik faollik (ANA, anti-dsDNA). Ayrim hollarda pufakli toshmalar tizimli kasallikning birinchi ko'rinishi bo'lishi mumkin (Contestable va soavt., 2014).

5.3-rasm. Tizimli qizil bo'richa pufakli shakli. Taqdim etilgan rasmda yuqori oyoq-qo'l terisida va yelka sohasida joylashgan turli o'lchamdagi ko'plab taranglashgan subepidermal pufaklar vizualizatsiya qilingan. Pufaklar zich qopqoqqa, serozli tarkibga, ba'zi joylarda — serozli-gemorragik xarakterga ega. Elementlar o'zgarmagan ham, o'rtacha eritematoz teri fonida ham joylashadi.

5.4.3. Diagnostika

Tizimli qizil bo'richa pufakli shakli diagnostikasi klinik manzara,

morfologik ma'lumotlar, immunomorfologik tekshiruv va bo'richaning tizimli faolligini tasdiqlash uyg'unligiga asoslanadi. Klinik ko'rinishlar boshqa subepidermal pufakli dermatozlarni eslatishi mumkin bo'lgani sababli, olingan ma'lumotlarning kompleks bahosi hal qiluvchi rol o'ynaydi.

Gistologik manzara

Gistologik jihatdan dermaning so'rg'ich qatlamida aniq neytrofil infiltratsiya bilan kechadigan subepidermal pufak aniqlanadi. Ko'pincha mikroabssesslar shakllanadi, dermoepidermal birikma zonasida esa yallig'lanishli zararlanish belgilari qayd etiladi. Bunday manzara gerpetiform dermatitni eslatishi mumkin, bu immun depozitlar xarakterini aniqlashtirish uchun immunomorfologik tekshiruvni majburiy o'tkazishni talab qiladi. Ayrim hollarda tizimli qizil bo'richa uchun tipik belgilar, jumladan vaskulitsimon o'zgarishlar va epidermis bazal qatlamining degeneratsiyasi aniqlanadi.

Immunomorfologiya

To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiyada bazal membrana bo'ylab IgG, IgA, IgM sinf immunoglobulinlar va komplementning C3 komponentining cho'kishi aniqlanadi — «bo'richa bandi» deb ataladigan hodisa. Depozitlar chiziqli yoki granulyar-chiziqli xarakterga ega va dermoepidermal birikma bo'ylab tarqaladi. Gerpetiform dermatitdan farqli o'laroq, unda IgA ning granulyar depozitlari asosan derma so'rg'ichlarida aniqlanadi, TQB pufakli shaklida immun cho'kishlar bazal membrananing butun uzunligi bo'ylab joylashadi.

Bilvosita immunoflyuoressensiya va immunobloting dermoepidermal birikma yakor fibrillalarining asosiy komponenti bo'lgan VII tip kollagenga qarshi aylanib yuruvchi antitanachalarni aniqlashi mumkin, bu kasallikning anti-VII tip kollagen bilan assotsiatsiyalangan subepidermal dermatozlar guruhiga tegishliligini tasdiqlaydi (Hashimoto va soavt., 2023). Shuni hisobga olish kerakki, bunday antitanachalar orttirilgan bulloz epidermolizda ham aniqlanadi, bu immunologik ma'lumotlarni klinik kontekst va bo'richaning tizimli belgilari mavjudligi bilan solishtirishni zaruriy qiladi. Diagnostikaning qo'shimcha bosqichi TQB tizimli faolligini tasdiqlash, jumladan antinuklear antitanachalarni (ANA), ikki spiralli DNK ga antitanachalarni (anti-dsDNA) aniqlash, shuningdek ichki organlar zararlanishini baholashdir. Shunday qilib, yakuniy tashxis subepidermal pufak hosil bo'lishi, xarakterli immunomorfologik manzara va tizimli qizil bo'richaning laborator belgilari uyg'unligida qo'yiladi.

5.4.4. Differensial diagnostika

TQB pufakli shakli quyidagilar bilan differensiatsiyani talab qiladi:

- orttirilgan bulloz epidermoliz;
- gerpetiform dermatit;
- chiziqli IgA-dermatoz;
- bulloz pemfigoid.

Hal qiluvchi rolni TQB tizimli ko'rinishlari, bo'richaning serologik markerlari va immun depozitlar xarakteri o'ynaydi.

5.4.5. Davolash

Tizimli qizil bo'richa pufakli shakli terapiyasi birinchi navbatda kasallikning tizimli autoimmun faolligini nazorat qilishga qaratilgan. Ushbu shakl TQB kontekstida rivojlangani sababli, davolash umumiy klinik manzara, ichki organlar zararlanishi darajasi va kasallikning laborator faolligini hisobga olgan holda o'tkazilishi kerak. Pufakli shaklda birinchi qator preparat ko'pincha dapson bo'lib, u neytrofil yallig'lanishni bostirish hisobiga tez klinik samarani namoyish etadi (Contestable va soavt., 2014). VII tip kollagenga IgG-antitanachalarning ustunligiga qaramay, pufak hosil bo'lishining yetakchi bo'g'ini neytrofil infiltratsiyadir, bu preparatning yuqori samaradorligini izohlaydi. Klinik javob odatda tez — bir necha kun ichida rivojlanadi, yangi pufaklar paydo bo'lishining to'xtashi va mavjud elementlar regressi bilan.

Dapson tayinlashdan oldin umumiy qon tahlili, glyukoza-6-fosfatdegidrogenaza faolligini aniqlash va jigar funksiyasini baholashni o'z ichiga olgan standart laborator tekshiruv, so'ngra terapiya jarayonida muntazam monitoring talab qilinadi. Dapsonning yetarli bo'lmagan samaradorligida yoki kasallikning aniq tizimli faolligida tizimli glyukokortikosteroidlar qo'llaniladi. Ularni tayinlash ayniqsa buyraklar, bo'g'imlar yoki boshqa organlarning hamroh zararlanishida ko'rsatiladi. Og'ir yoki chidamli kechishда klinik vaziyatga qarab TQB terapiyasida qo'llaniladigan immunosupressiv preparatlar, jumladan azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat yoki siklofosfamid ishlatiladi. Antimalyariya preparatlari (gidroksixloroxin) TQB ning bazis terapiyasi bo'lib, ko'pchilik bemorlarda qo'llanilishi mumkin, biroq aniq pufakli sindromda ular pufak hosil bo'lishini tez bartaraf etishni ta'minlamaydi va kasallikning tizimli nazorati komponenti sifatida ko'rib chiqiladi. Kamdan-kam chidamli hollarda rituksimab va vena ichi immunoglobulinini qo'llash tasvirlangan, biroq ma'lumotlar klinik kuzatuvlar bilan cheklangan. Shunday qilib, tizimli qizil bo'richa pufakli shaklini davolash bo'richaning tizimli faolligiga qaratilgan terapiya va neytrofil yallig'lanishni bostiruvchi vositalarning uyg'unligini o'z ichiga oladi, ular orasida dapson tez klinik samarasi tufayli alohida o'rin egallaydi.

Tizimli qizil bo'richa pufakli shakli VII tip kollagenga antitanachalari bo'lgan, tizimli autoimmun kasallik kontekstida rivojlanadigan kamdan-kam uchraydigan autoimmun subepidermal pufakli dermatozdir. Boshqa neytrofil vositasidagi dermatozlar bilan morfologik o'xshashlik immunomorfologik tekshiruvni majburiy o'tkazishni va bo'richaning tizimli faolligini baholashni talab qiladi.

6-BOB. IRSIY PUFAKLI DERMATOZLAR

Irsiy pufakli dermatozlar epidermis yoki dermoepidermal birikmaning tuzilma yaxlitligining buzilishi va turli darajadagi pufaklar shakllanishi bilan tavsiflanadigan genetik jihatdan belgilangan teri kasalliklari guruhini ifodalaydi. Autoantitanachalar va immun komplekslar yetakchi rol o'ynaydigan autoimmun pufakli dermatozlardan farqli o'laroq, irsiy shakllarda pufak hosil bo'lishi terining tuzilma oqsillarining tug'ma nuqsoni yoki hujayralararo aloqalarning buzilishi bilan bog'liq.

Ajralish darajasi va molekulyar nuqsonga qarab irsiy pufakli dermatozlar shartli ravishda ikki asosiy guruhga bo'linadi:

- dermoepidermal birikma nuqsoni bilan irsiy dermatozlar;
- irsiy intraepidermal (akantolitik) pufakli dermatozlar.

Dermoepidermal birikma nuqsoni bilan irsiy dermatozlar

Ushbu guruhga tug'ma bulloz epidermoliz (epidermolysis bullosa), shuningdek Kindler sindromi kiradi. Umumiy patogenetik mexanizm dermoepidermal birikma mustahkamligini ta'minlaydigan oqsillarning (keratinlar, lamininlar, integrinlar, VII tip kollagen va boshqalar) genetik jihatdan belgilangan nuqsoni bo'lib, bu minimal jarohatlanishda pufaklar shakllanishiga olib keladi. Ajralish darajasiga qarab tug'ma bulloz epidermoliz oddiy, chegara (junctional) va distrofik shakllarga bo'linadi, bu nuqsonning joylashuvi va jalb qilingan oqsil bilan belgilanadi.

6.1. Tug'ma bulloz epidermoliz

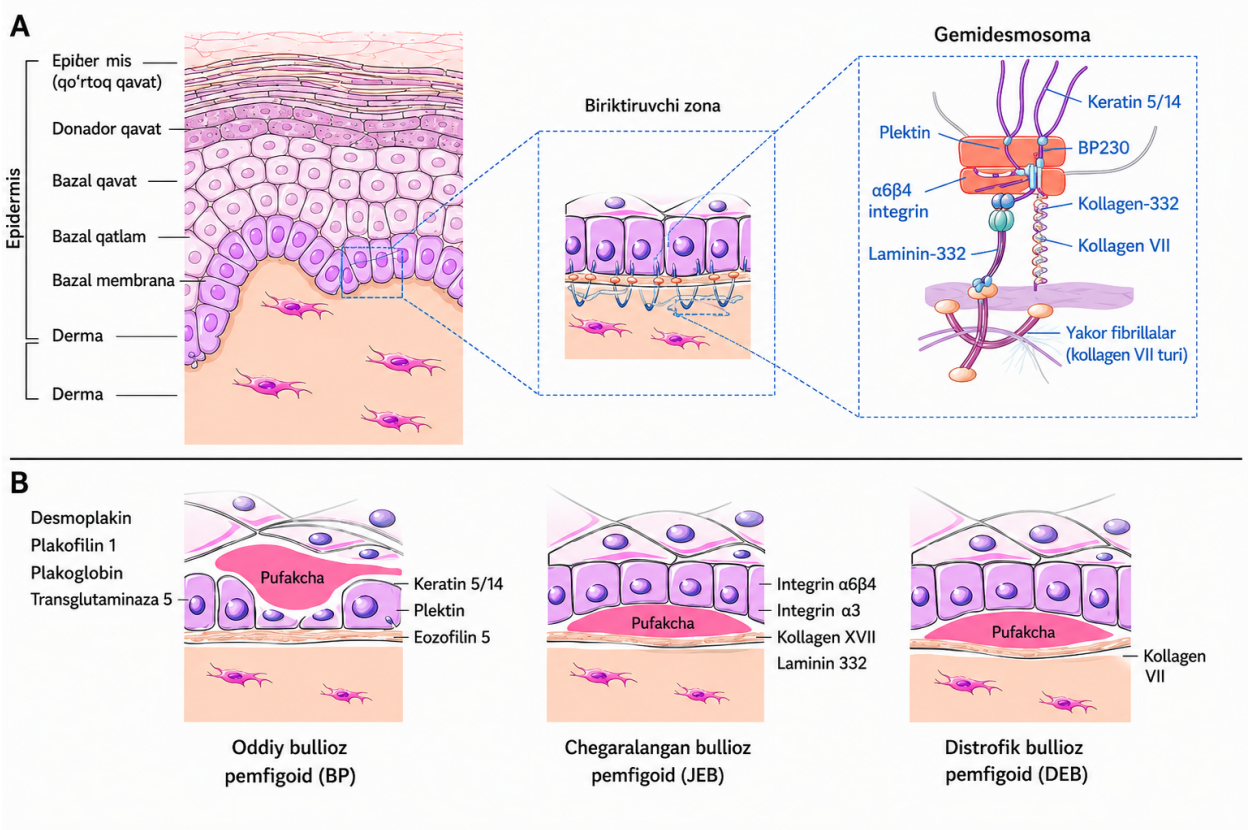
Tug'ma bulloz epidermoliz (TBE, epidermolysis bullosa, EB) minimal mexanik jarohatda pufaklar shakllanishi bilan teri va shilliq pardalarning oshgan mo'rtligi bilan tavsiflanadigan irsiy teri kasalliklari guruhini ifodalaydi. Kasallik asosida epidermis va dermoepidermal birikmaning mustahkamligini ta'minlaydigan tuzilma oqsillarining genetik jihatdan belgilangan nuqsonlari yotadi (Has va soavt., 2020; Fine va soavt., 2014). Zamonaviy xalqaro konsensusga ko'ra, TBE terining oshgan mo'rtligi bilan irsiy kasalliklar guruhiga kiradi va to'qimalar ajralishi darajasi, klinik fenotip va molekulyar nuqson bo'yicha tasniflanadi (Has va soavt., 2020).

6.1.1. Patogenez

Tug'ma bulloz epidermolizning patogenetik asosi epidermis va dermoepidermal birikmaning tuzilma oqsillarini kodlovchi genlar mutatsiyalaridir. Bu oqsillar terining mexanik mustahkamligini va fizik ta'sirga chidamliligini ta'minlaydi. Ularning nuqsoni hatto minimal jarohatlanishda ham to'qimalar yaxlitligining buzilishiga olib keladi. Dermoepidermal birikma keratinotsitlar sitoskeletining hujayra ichidagi elementlari (5 va 14-keratinlar), gemidesmosomalar oqsillari (plektin,

BP230, integrin α6β4), bazal membrana komponentlari (laminin-332, XVII tip kollagen) va VII tip kollagendan shakllangan yakor fibrillalarini o'z ichiga olgan murakkab oqsil kompleksini ifodalaydi. Bu bo'g'inlarning har qandayining tuzilmasi buzilishi epidermis va derma o'rtasidagi aloqaning zaiflashishiga olib keladi.

TBE ning oddiy shaklida (EBS) ko'pincha bazal keratinotsitlarning oraliq filamentlarining asosiy oqsillari bo'lgan 5 va 14-keratinlarni kodlovchi KRT5 va KRT14 genlari mutatsiyalari aniqlanadi (Uitto va soavt., 2007). Natijada sitoskelet barqarorligi buziladi, hujayralar mexanik jihatdan beqaror bo'ladi va pufak epidermis ichida shakllanadi. Chegara shakli (JEB) gemidesmosomalar va bazal membrana oqsillari — laminin-332, integrin α6β4, XVII tip kollagen va epidermisning bazal membranaga birikishini ta'minlaydigan boshqa komponentlar nuqsonlari bilan bog'liq (Fine va soavt., 2014). Ularning yetishmovchiligida ajralish bazal membrananing svetlaya plastinkasi darajasida yuz beradi. Distrofik shakl (DEB) yakor fibrillalarining asosiy tuzilma komponenti bo'lgan VII tip kollagenni kodlovchi COL7A1 geni mutatsiyalari bilan bog'liq (Bruckner-Tuderman, 2010; Shinkuma, 2015). VII tip kollagen bazal membranani asosdagi derma bilan bog'laydi. Uning nuqsoni epidermisning dermaga fiksatsiyasining buzilishiga olib keladi, buning natijasida pufak bazal membranadan pastroqda, dermaning yuqori qismlarida shakllanadi. Barcha TBE shakllarida pufak hosil bo'lishi mexanik xarakterga ega va to'qimalarning immun zararlanishi bilan bog'liq emas. Autoantitanachalar va immun depozitlarning bo'lmasligi tug'ma bulloz epidermolizni bulloz pemfigoid yoki orttirilgan bulloz epidermoliz kabi autoimmun subepidermal dermatozlardan tubdan farqlaydi.



6.1-rasm. Tug'ma bulloz epidermolizda terining ajralish darajasi va dermoepidermal birikmaning molekulyar nuqsonlari. Sxemada (A panel) epidermis va dermoepidermal birikma tuzilishi keltirilgan. Epidermis shox, donador, tikanli va bazal qatlamlarni o'z ichiga oladi. Bazal keratinotsitlar asosdagi derma bilan murakkab oqsil kompleksi — gemidesmosomalar va yakor fibrillalari orqali bog'lanadi. B panelda tug'ma bulloz epidermolizning turli shakllarida terining ajralish darajasi ko'rsatilgan: oddiy shaklda (EBS) pufak bazal keratinotsitlar sitoskeletining 5/14-keratinlari, plektin va boshqa oqsillari mutatsiyalari natijasida epidermis ichida shakllanadi; chegara shaklida (JEB) ajralish bazal membrana zonasida joylashadi va laminin-332, integrinlar hamda XVII tip kollagen nuqsonlari bilan bog'liq; distrofik shaklda (DEB) pufak yakor fibrillalarining asosiy komponenti bo'lgan VII tip kollagenni kodlovchi COL7A1 geni mutatsiyalari natijasida bazal membranadan pastroqda, dermaning yuqori qismlarida hosil bo'ladi.

6.1.2. Tasnif

Pufak hosil bo'lish darajasiga qarab TBE ning uch asosiy shakli ajratiladi:

- oddiy shakl (EB simplex) — ajralish epidermis ichida yuz beradi;
- chegara (junctional) shakli — pufak bazal membrana zonasida shakllanadi;
- distrofik shakl — ajralish bazal membranadan pastroqda,

dermaning yuqori qismlarida joylashadi.

Qo'shimcha ravishda o'zgaruvchan ajralish darajasi bilan tavsiflanadigan alohida shakl sifatida Kindler sindromi ajratiladi (Has va soavt., 2020).

6.1.3. Tug'ma bulloz epidermolizning oddiy shakli (Epidermolysis bullosa simplex, EBS)

Oddiy shakl tug'ma bulloz epidermolizning eng ko'p tarqalgan varianti bo'lib, intraepidermal ajralish darajasi bilan tavsiflanadi. Pufak hosil bo'lishi bazal keratinotsitlar oraliq filamentlarining asosiy tuzilma oqsillari bo'lgan 5 va 14-keratinlarni kodlovchi KRT5 va KRT14 genlari mutatsiyalari bilan bog'liq (Uitto va soavt., 2007). Ularning tuzilmasi buzilishi epidermis bazal qatlami hujayralarining mexanik chidamliligining pasayishiga olib keladi.

Klinik manzara

Kasallik, qoida tariqasida, tug'ilishdan yoki erta bolalikda, ko'pincha yurish boshlanishi bilan manifest bo'ladi. Pufaklar mexanik bosim va ishqalanish joylarida — kaftlarda, tovonlarda, tirsaklarda, tizzalarda yuzaga keladi. Ular tiniq yoki serozli-gemorragik suyuqlik saqlaydi, so'lg'in qopqoqqa ega va tez yoriladi. Bitgandan so'ng, qoida tariqasida, chandiqlar qolmaydi. Qisqa muddatli yallig'lanishdan keyingi giperpigmentatsiya mumkin. Ayrim variantlarda kaftlar va tovonlarning giperkeratozi qayd etiladi. Shilliq pardalar kamdan-kam zararlanadi, tirnoqlar odatda saqlanadi. Kasallik kechishi yengildan o'rtachagacha o'zgaradi. Ko'pchilik hollarda yosh o'tishi bilan holatning yaxshilanishi qayd etiladi.

Oddiy shaklning klinik kichik tiplari

TBE ning oddiy shakli sezilarli klinik o'zgaruvchanlik bilan tavsiflanadi. Zararlanish tarqalganligi va kechish og'irligiga qarab bir necha klinik kichik tip ajratiladi.

1. Generalizatsiyalangan og'ir EBS (avval — Dowling–Meara). Ushbu variant oddiy TBE ning eng og'ir shakllariga kiradi. Kasallik tug'ilishdan yoki hayotning dastlabki kunlarida manifest bo'ladi. Pufaklar generalizatsiyalangan holda yuzaga keladi, guruhlar bo'lib joylashishi mumkin, ko'pincha gerpetiform konfiguratsiyaga ega. Kuchayishlar tana haroratining ko'tarilishi, infeksiyalar, mexanik jarohat bilan provokatsiyalanadi. Shilliq pardalar zararlanishi, tirnoqlar distrofiyasi, kaftlar va tovonlarning aniq giperkeratozi mumkin. Erta yoshda og'ir kechishga qaramay, yillar o'tishi bilan pufak hosil bo'lishi intensivligi pasayishi mumkin.

2. Generalizatsiyalangan oraliq EBS (avval — Koebner). Erta bolalikda manifest bo'ladi. Pufaklar tanada ham, oyoq-qo'llarda ham yuzaga keladi, biroq jarayonning ifodalanganligi o'rtacha. Ko'pincha mexanik bosim

uchastkalari zararlanadi. Chandiqlanish bo'lmaydi. Kechish og'ir generalizatsiyalangan variantga nisbatan qulayroq, biroq pufak hosil bo'lishi butun hayot davomida saqlanishi mumkin.

3. Lokal EBS (avval — Weber–Cockayne). Eng tarqalgan va eng yengil variant. Manifestatsiya ko'pincha yurish boshlanishi bilan mos keladi. Pufaklar asosan kaftlar va tovonlarda joylashadi, jismoniy yuklama, ishqalanish, qizib ketishdan keyin yuzaga keladi. Kasallik surunkali retsidivlanuvchi kechishga ega, biroq aniq asoratlar bo'lmaydi. Chandiqlar shakllanmaydi. Ko'pincha yosh o'tishi bilan yaxshilanish qayd etiladi.

4. Pruriginoz variant EBS (EBS pruriginosa). Aniq qichishish, lixenifikatsiya, ekskoriatsiyalar va tugunli elementlar shakllanishi bilan tavsiflanadigan kamdan-kam klinik variant. Klinik manzara tugunli prurigo yoki atopik dermatitni eslatishi mumkin. Pufak hosil bo'lishi kamroq ifodalangan, biroq qichishish yetakchi simptomdir. Ko'pincha keratinlar yoki VII tip kollagenni kodlovchi genlar mutatsiyalari bilan assotsiatsiyalangan.

5. Pigmentli EBS (EBS with mottled pigmentation). Pufak hosil bo'lish epizodlari fonida dog'li («to'rsimon») giperpigmentatsiya mavjudligi bilan tavsiflanadi. Pigmentatsiya barqaror yoki yosh o'tishi bilan qisman regress bo'lishi mumkin. Pufakli komponent, qoida tariqasida, o'rtacha ifodalangan. Shunday qilib, TBE oddiy shaklining klinik kichik tiplari zararlanish tarqalganligi darajasi, simptomlar ifodalanganligi va kechish og'irligi bo'yicha farq qiladi, biroq intraepidermal ajralish darajasi va chandiqlanishning bo'lmasligi bilan birlashtirilgan.

6.1.4. Tug'ma bulloz epidermolizning chegara shakli (Junctional epidermolysis bullosa, JEB)

Chegara shakli bazal membrana darajasida — svetlaya plastinka (lamina lucida) zonasida pufak hosil bo'lishi bilan tavsiflanadi. Patogenetik jihatdan u laminin-332, integrin α6β4, XVII tip kollagen va gemidesmosomal kompleksning boshqa komponentlarini kodlovchi genlar mutatsiyalari bilan bog'liq (Fine va soavt., 2014).

Klinik manzara

Kasallik tug'ilishdan manifest bo'ladi. Pufaklar tarqalgan bo'lishi va nafaqat terini, balki shilliq pardalarni ham qamrab olishi mumkin. Og'ir shakllar uchun quyidagilar xarakterli: og'iz bo'shlig'i shilliq pardasi eroziyalari, qizilo'ngach zararlanishi, ovqatlanish buzilishlari, granulyatsion to'qima shakllanishi. Ko'pincha tish emali nuqsonlari, alopetsiya, tirnoqlar o'zgarishlari qayd etiladi. Og'ir hollarda kasallik neonatal davrda hayotga xavf soluvchi xarakterga ega bo'lishi mumkin. Chegara shakli oddiy shaklga nisbatan og'irroq kechish bilan farqlanadi va aniq chandiqlanish bilan

kechmaydi, biroq shilliq pardalar tomonidan asoratlar hayot sifatini sezilarli darajada yomonlashtirishi mumkin.

6.1.5. Tug'ma bulloz epidermolizning distrofik shakli (Dystrophic epidermolysis bullosa, DEB)

Distrofik shakl dermoepidermal birikma yakor fibrillalarining asosiy komponenti bo'lgan VII tip kollagenni kodlovchi COL7A1 geni mutatsiyalari bilan bog'liq (Bruckner-Tuderman, 2010; Shinkuma, 2015). Ajralish bazal membranadan pastroqda, dermaning yuqori qismlarida yuz beradi. Kasallikning klinik ko'rinishlar og'irligi bo'yicha farq qiladigan dominant va retsessiv variantlari ajratiladi.

Klinik manzara

Pufaklar tug'ilishdan yoki erta bolalikda yuzaga keladi va chandiqlar shakllanishi bilan bitadi. Quyidagilar xarakterli: atrofik chandiqlar, miliumlar, bo'g'imlar kontrakturalari, barmoqlar bitishishi (sindaktiliyalar), kaftlar deformatsiyasi («qo'lqopsimon kaftlar»). Ko'pincha shilliq pardalar zararlanadi, bu qizilo'ngach striktuflari va yutish buzilishiga olib keladi. Tirnoqlar bo'lmasligi yoki deformatsiyalangan bo'lishi mumkin. Og'ir retsessiv shakllarda yosh yoshda terining agressiv yassi hujayrali saratoni rivojlanishi xavfi sezilarli darajada oshadi.

6.1.6. Tug'ma bulloz epidermoliz diagnostikasi

Tug'ma bulloz epidermoliz (TBE) diagnostikasi kasallikning irsiy xarakterini tasdiqlash, terining ajralish darajasini aniqlash va molekulyar nuqsonni aniqlashtirishga qaratilgan. Xalqaro tavsiyalarga muvofiq, diagnostik algoritm klinik baholash, morfologik tekshiruv va molekulyar-genetik verifikatsiyani o'z ichiga oladi (Fine va soavt., 2014; Has va soavt., 2020).

Klinik diagnostika

Birlamchi bosqich quyidagilarni baholash bilan puxta klinik ko'rikdir: manifestatsiya yoshi (ko'pincha tug'ilishdan yoki erta bolalikdan), pufaklar joylashuvi, chandiqlanish mavjudligi, shilliq pardalar zararlanishi, tirnoqlar va tishlar holati, oilaviy anamnez. Kalit klinik mezon pufaklarning minimal mexanik jarohatda yuzaga kelishidir. Yallig'lanish infiltratsiyasi belgilari va tizimli autoimmun ko'rinishlarning bo'lmasligi kasallikning irsiy xarakterini shubha qilish imkonini beradi. Ushbu bosqichdagi asosiy vazifa TBE ni autoimmun pufakli dermatozlardan, birinchi navbatda orttirilgan bulloz epidermoliz va bulloz pemfigoiddan farqlashdir.

Morfologik diagnostika

Ajralish darajasini aniqlash uchun yangi pufakdan teri biopsiyasi o'tkaziladi. Gistologik jihatdan TBE da immun yallig'lanish belgilarisiz subepidermal yoki intraepidermal ajralish aniqlanadi. Autoimmun

dermatozlar uchun xarakterli aniq neytrofil yoki eozinofil infiltratsiya bo'lmaydi. Ajralishning aniq darajasini aniqlash quyidagilar yordamida amalga oshiriladi: immunomorfologik kartalash (immunofluorescence mapping), elektron mikroskopiya (Fine va soavt., 2014). Immunomorfologik kartalash muayyan oqsil (5/14-keratinlar, laminin-332, VII tip kollagen va boshqalar) ekspressiyasining pasayishi yoki bo'lmasligini aniqlash imkonini beradi, bu keyingi genetik tekshiruvni tanlashda yo'naltiradi (Has va soavt., 2020).

Molekulyar-genetik diagnostika

Molekulyar tekshiruv TBE diagnostikasining «oltin standarti» bo'lib, quyidagilarga imkon beradi: tashxisni tasdiqlash, meros turini aniqlash, muayyan mutatsiyani belgilash, oilaga genetik maslahat berish (Has va soavt., 2020). Ko'pincha quyidagi mutatsiyalar aniqlanadi: KRT5 va KRT14 — oddiy shaklda; LAMA3, LAMB3, LAMC2, ITGA6, ITGB4 — chegara shaklida; COL7A1 — distrofik shaklda (Bruckner-Tuderman, 2010; Shinkuma, 2015). Mutatsiyani identifikatsiya qilish prognostik ahamiyatga ega, ayniqsa asoratlarning yuqori xavfi bilan assotsiatsiyalangan og'ir retsessiv shakllarda. Shunday qilib, tug'ma bulloz epidermoliz diagnostikasi ajralish darajasi va molekulyar nuqsonning bosqichma-bosqich verifikatsiyasiga quriladi, bu nafaqat kasallik shaklini aniqlash, balki prognozni va bemorni olib borish taktikasini belgilash imkonini beradi.

6.1.7. Differensial diagnostika

Tug'ma bulloz epidermoliz (TBE) differensial diagnostikasida autoimmun subepidermal pufakli dermatozlarni, birinchi navbatda quyidagilarni hisobga olish zarur: orttirilgan bulloz epidermoliz (EBA), bulloz pemfigoid, chiziqli IgA-dermatoz. Eng katta diagnostik qiyinchiliklar TBE ni orttirilgan bulloz epidermoliz bilan solishtirishda yuzaga keladi, chunki ikkala kasallik ham subepidermal ajralish bilan kechishi va klinik jihatdan keyingi chandiqlanish bilan pufaklar bilan namoyon bo'lishi mumkin. Biroq bu holatlarning patogenetik tabiati tubdan farq qiladi. Orttirilgan bulloz epidermoliz autoimmun kasallik bo'lib, VII tip kollagenga IgG-antitanachalarning hosil bo'lishi bilan bog'liq. To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiyada (PIF) bazal membrana bo'ylab IgG va komplementning C3 komponentining chiziqli cho'kishi aniqlanadi. Qon zardobida VII tip kollagenga qarshi aylanib yuruvchi autoantitanachalar topilishi mumkin. Bulloz pemfigoid gemidesmosomalar oqsillari — BP180 (XVII tip kollagen) va BP230 ga autoantitanachalar hosil bo'lishi bilan tavsiflanadi. PIF da dermoepidermal birikma bo'ylab IgG va C3 ning chiziqli cho'kishi, ko'pincha dermada aniq eozinofil infiltratsiya bilan kechuvchi

holda aniqlanadi. Chiziqli IgA-dermatoz bazal membrana chizig'i bo'ylab IgA cho'kishi bilan kechadi, bu ham PIF da aniq aniqlanadi.

Tug'ma bulloz epidermolizning prinsipial farqi to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiyada autoantitanachalar va immun depozitlarning bo'lmasligidir (Fine va soavt., 2014). TBE da PIF immunoglobulinlar va komplementning chiziqli yoki granulyar cho'kishlarini aniqlamaydi, bu kasallikning immun bo'lmagan xarakterini aks ettiradi. TBE da pufak hosil bo'lishi terining oqsillari tuzilma yetishmovchiligi bilan bog'liq, immun to'qima zararlanishi bilan emas. Klinik kontekst qo'shimcha ahamiyatga ega: TBE da kasallik tug'ilishdan yoki erta bolalikda manifest bo'ladi; tizimli autoimmun ko'rinishlar bo'lmaydi; ko'pincha oilaviy anamnez mavjud; kuchayishlar asosan mexanik jarohat bilan bog'liq, immun faollik bilan emas. Shunday qilib, erta boshlanish, PIF da immun depozitlarning bo'lmasligi va tasdiqlangan molekulyar nuqsonning uyg'unligi tug'ma bulloz epidermolizni autoimmun subepidermal dermatozlardan ishonchli tarzda farqlash imkonini beradi.

6.1.8. Tug'ma bulloz epidermoliz diagnostika algoritmi

1. Klinik shubha. Diagnostik izlanish klinik shubhadan boshlanadi. Tug'ilishdan yoki erta bolalikda yuzaga keladigan pufaklar yoki eroziyalar bilan og'rigan bemorda, ayniqsa elementlar minimal mexanik jarohatdan keyin paydo bo'lsa va retsidivlanuvchi xarakterga ega bo'lsa, tug'ma bulloz epidermoliz haqida o'ylash kerak. Qo'shimcha mo'ljallar chandiqlanish (og'ir shakllarda), barmoqlar deformatsiyalari, shilliq pardalar zararlanishi, shuningdek oilaviy anamnez mavjudligidir. Ushbu bosqichdayoq jarayonning irsiy tabiatini taxmin qilish muhim. Agar klinik manzara irsiy teri kasalligiga mos kelsa — keyingi bosqichga o'tiladi.

2. Autoimmun pufakli dermatozlarni istisno qilish (majburiy bosqich). Keyingi majburiy bosqich autoimmun pufakli dermatozlarni istisno qilishdir. Buning uchun to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya o'tkazish bilan perilezional teri biopsiyasi bajariladi. Dermoepidermal birikma bo'ylab IgG, IgA yoki komplementning C3 komponentining chiziqli cho'kishlarini aniqlash autoimmun jarayon (bulloz pemfigoid, chiziqli IgA-dermatoz, orttirilgan bulloz epidermoliz) foydasiga dalolat beradi. Immun depozitlarning bo'lmasligi pufak hosil bo'lishining immun bo'lmagan tabiatini qo'llab-quvvatlaydi va tug'ma bulloz epidermoliz tashxisini ehtimol qiladi. Manfiy PIF kasallikning irsiy xarakterining kalit belgisidir.

3. Immun bo'lmagan pufakli dermatozni tasdiqlash. Autoimmun patologiyani istisno qilgandan so'ng yangi pufak chetining morfologik tekshiruvi o'tkaziladi. Gistologik jihatdan ajralish darajasi — intraepidermal

yoki subepidermal, shuningdek aniq yallig'lanish va akantolizning bo'lmasligi aniqlanadi. Bu belgilar pufakning mexanik tabiatini tasdiqlaydi va kasallik shaklini (oddiy, chegara yoki distrofik) taxminan aniqlash imkonini beradi. Biroq gistologiya o'z-o'zidan aniq tiplashtirishni bermaydi.

4. Aniq tiplash (texnik imkoniyatlar mavjud bo'lganda). Kasallik shaklini aniqlashtirish uchun immunomorfologik kartalash qo'llaniladi. Ushbu usul dermoepidermal birikma tuzilma oqsillari — 5 va 14-keratinlar, laminin-332, XVII tip kollagen, VII tip kollagen va boshqa komponentlar ekspressiyasini baholash imkonini beradi. Muayyan oqsilning pasayishi yoki bo'lmasligi tug'ma bulloz epidermolizning tegishli tipiga ishora qiladi va keyingi genetik tekshiruvni yo'naltiradi.

5. Molekulyar-genetik verifikatsiya (oltin standart). Yakuniy va eng aniq bosqich molekulyar-genetik verifikatsiyadir. Tegishli genlarni sekvenirlash tashxisni tasdiqlaydi, meros turini aniqlaydi, prognozni baholash va oilaga genetik maslahat berish imkonini beradi. Aynan genetik tekshiruv tug'ma bulloz epidermoliz diagnostikasining «oltin standarti» hisoblanadi. Tegishli genlar sekvenirlanadi: KRT5 / KRT14 — oddiy shaklda; LAMA3, LAMB3, LAMC2, ITGA6, ITGB4 — chegara shaklida; COL7A1 — distrofik shaklda. Genetik verifikatsiya tashxisni tasdiqlash, meros turini aniqlash, prognozni baholash va oilaga genetik maslahat berish imkonini beradi. Shunday qilib, diagnostik algoritm klinik shubhadan autoimmun patologiyani istisno qilishga, pufak hosil bo'lishining immun bo'lmagan tabiatini tasdiqlashga va nuqsonning aniq molekulyar identifikatsiyasiga ketma-ket o'tishni ifodalaydi.

6.1.9. Davolash

Bugungi kunda tug'ma bulloz epidermoliz (TBE) davolashi asosan simptomatik va qo'llab-quvvatlovchi xarakterga ega, chunki kasallik terining tuzilma oqsillarining genetik nuqsoni bilan bog'liq. Asosiy terapevtik tadbirlar jarohatlanishning oldini olish, yaralarni to'g'ri parvarish qilish, ikkilamchi infeksiyaning oldini olish va asoratlarni o'z vaqtida korreksiyalashga qaratilgan (Fine va soavt., 2014; Has va soavt., 2020).

Olib borishning umumiy prinsiplari

Bemorlarga teriga mexanik ta'sirni minimallashtirish bilan maksimal darajada tejamkor rejim tavsiya etiladi. Yumshoq erkin kiyim, maxsus bog'lovlar, teri uchastkalariga ishqalanish va bosimni kamaytirish ishlatiladi. Pufaklar zarur bo'lganda pufak qopqog'ini saqlagan holda steril igna bilan ehtiyotkorlik bilan yoriladi, bu og'riqni kamaytirish va infeksiyalanish xavfini pasaytirish imkonini beradi. Yaralarni parvarish qilish muntazam ishlov berish va bitish uchun optimal nam muhitni qo'llab-quvvatlaydigan

zamonaviy atravmatik bog'lovlarni (gidrogel, silikon, noadgeziv) qo'llashni o'z ichiga oladi.

Infeksiya profilaktikasi va davolash

Ikkilamchi bakterial infeksiya tez-tez uchraydigan asorat, ayniqsa og'ir shakllarda. Infeksiyalanish belgilari bo'lganda mahalliy antiseptiklar va, zarurat bo'lganda, tizimli antibakterial terapiya tayinlanadi. Chidamlilik shakllanishining oldini olish uchun antibiotiklarni ortiqcha qo'llashdan qochish muhim.

Og'riq va qichishishni nazorat qilish

Og'riq sindromi sezilarli bo'lishi mumkin, ayniqsa keng zararlanishlarda. Bemor yoshi va og'riq ifodalanganligiga muvofiq analgetiklar ishlatiladi. Aniq qichishishда antigistamin preparatlar va yumshatuvchi vositalar qo'llaniladi.

Ozuqa qo'llab-quvvatlashi

Og'ir shakllarda, ayniqsa distrofik variantda, og'iz bo'shlig'i va qizilo'ngach shilliq pardasi zararlanishi, yara yuzalari orqali surunkali oqsil yo'qotilishi natijasida ovqatlanish buzilishlari mumkin. Gastroenterolog va nutritsiolog maslahati zarur. Ayrim hollarda yuqori oqsilli parhez, vitamin qo'llab-quvvatlashi, anemiya va mikroelementlar tanqisligi korreksiyasi talab qilinadi.

Asoratlarni jarrohlik yo'li bilan korreksiyalash

Kontrakturalar, psevdosindaktiliyalar («qo'lqopsimon» kaftlar), qizilo'ngach striktuflari shakllanishida jarrohlik aralashuvi talab qilinishi mumkin. Biroq operatsiyalar to'qimalarning saqlanib qolayotgan mo'rtligi tufayli retsidivning yuqori xavfi bilan kechadi (Bruckner-Tuderman, 2010).

Multidissiplinar yondashuv

TBE ning og'ir shakllarida bemorni olib borish dermatolog, jarroh, gastroenterolog, stomatolog, oftalmolog, dietolog va reabilitatsiya bo'yicha mutaxassis ishtirokidagi multidissiplinar jamoa tomonidan amalga oshirilishi kerak. Bemor va oilaning psixologik qo'llab-quvvatlashi alohida ahamiyatga ega.

Terapiyaning istiqbolli yo'nalishlari

So'nggi yillarda nishonli va patogenetik terapiya usullari faol rivojlanmoqda, jumladan: gen terapiyasi, hujayrali terapiya (keratinotsitlar, fibroblastlar transplantatsiyasi), oqsil o'rnini bosuvchi terapiya, genomni tahrirlash usullari. Klinik tadqiqotlarning umidbaxsh natijalariga qaramay, ushbu yondashuvlar hozircha davolash standarti emas va ixtisoslashtirilgan dasturlar doirasida qo'llaniladi (Has va soavt., 2020). Shunday qilib, tug'ma bulloz epidermoliz davolashi bemorning hayot sifatini saqlash, asoratlarning oldini olish va funksional faollikni uzaytirishga

qaratilgan, radikal terapiya usullari esa ilmiy ishlanmalar mavzusi bo'lib qoladi.

Irsiy intraepidermal (akantolitik) pufakli dermatozlar

Ushbu guruhga pufak hosil bo'lishi epidermis ichida keratinotsitlarning hujayralararo adgeziyasi buzilishi bilan bog'liq irsiy teri kasalliklari kiradi. Patogenez asosida desmosomalar yaxlitligini va kalsiy gomeostazining saqlanishini ta'minlaydigan oqsillar yoki tartibga soluvchi mexanizmlarning genetik jihatdan belgilangan nuqsoni yotadi. Ajralish dermoepidermal birikma darajasida yuz beradigan tug'ma bulloz epidermolizdan farqli o'laroq, irsiy akantolitik dermatozlarda pufak epidermis ichida shakllanadi. Kalit morfologik mexanizm akantolizdir — desmosomalar tuzilmasi yoki funksiyasining buzilishi natijasida keratinotsitlar o'rtasidagi hujayralararo kontaktlarning yo'qolishi. Shuni ta'kidlash muhimki, bu kasalliklar autoimmun tabiatga ega emas: hujayralararo aloqalar antitanachalar ta'sirida emas, balki hujayra adgeziya mexanizmlarining tug'ma nuqsoni natijasida buziladi. Bu ularni akantolizning morfologik o'xshashligiga qaramay pemfigusdan tubdan farqlaydi.

Ushbu guruhning asosiy vakillariga quyidagilar kiradi: Xeyli–Xeyli kasalligi (oilaviy xushsifatli surunkali pemfigus), Dare kasalligi (ehtimoliy pufakli komponentli akantolitik diskeratoz). Ikkala nozologiya ham autosom-dominant tip bo'yicha meros qilib olinadi va keratinotsitlarda kalsiy almashinuvining buzilishi bilan tavsiflanadi, bu desmosomalar beqarorligiga va suprabazal akantoliz rivojlanishiga olib keladi. Shunday qilib, irsiy intraepidermal pufakli dermatozlar teri ichidagi ajralish darajasi va hujayralararo adgeziya nuqsonining genetik tabiati bilan birlashtirilgan alohida patogenetik guruhni ifodalaydi.

6.2. Xeyli–Xeyli kasalligi (oilaviy xushsifatli surunkali pemfigus)

6.2.1. Etiologiya va patogenez

Xeyli–Xeyli kasalligi (XXK) — intraepidermal akantolitik dermatozlar guruhiga kiruvchi kamdan-kam uchraydigan irsiy teri kasalligi. Kasallik autosom-dominant tip bo'yicha meros qilib olinadi va Goldji apparati kalsiy ATF-azasini (hSPCA1) kodlovchi ATP2C1 geni mutatsiyalari bilan bog'liq (Hu va soavt., 2000; Sudbrak va soavt., 2000). hSPCA1 oqsili kalsiy ionlarining Goldji apparatiga tashilishini ta'minlaydi va hujayra ichidagi kalsiy gomeostazini qo'llab-quvvatlaydi. Kalsiy epidermisning hujayralararo kontaktlari — desmosomalarning shakllanishi va barqarorligida kalit rol o'ynaydi. ATP2C1 mutatsiyalarida keratinotsitlarda kalsiy tartibga solinishi buziladi, bu desmosomalarning beqarorligiga va suprabazal akantoliz rivojlanishiga olib keladi. Shunday qilib, hujayralararo aloqalar autoimmun

agressiya natijasida emas, balki genetik jihatdan belgilangan hujayra adgeziyasi nuqsoni natijasida buziladi. Bu Xeyli–Xeyli kasalligini haqiqiy pemfigusdan tubdan farqlaydi.

Gistologik jihatdan akantoliz «qulagan g'isht devori» deb tasvirlanadigan xarakterli ko'rinishga ega — bazal qatlamning nisbatan saqlanishida tartibsiz joylashgan keratinotsitlar (Bolognia, 2018). Ushbu kasallikda pufak hosil bo'lishi aniq suprabazal akantolizning natijasidir, biroq klinik jihatdan pufaklar ko'pincha tez yoriladi va eroziyalarga aylanadi.

6.2.2. Klinik manzara

Xeyli–Xeyli kasalligi odatda hayotning ikkinchi-uchinchi o'n yilligida manifest bo'ladi, biroq ertaroq ham, kechroq ham boshlanishlar mumkin. Kasallik nisbiy remissiya davrlari va turli davomiylikdagi kuchayishlar bilan surunkali retsidivlanuvchi kechish bilan tavsiflanadi. Xeyli–Xeyli kasalligi ko'pincha jinsiy yetilishdan keyin, asosan 20–40 yoshda manifest bo'ladi. Kasallikning genetik tabiatiga qaramay, klinik ko'rinishlar bolalik yoshida kamdan-kam yuzaga keladi. Bu ATP2C1 geni mutatsiyasi Goldji apparati kalsiy ATF-azasi funksiyasining to'liq emas, balki qisman buzilishiga olib kelishi bilan izohlanadi. Erta yoshda hujayra gomeostazining kompensator mexanizmlari desmosomalarning nisbiy barqarorligini saqlash imkonini beradi. Yosh o'tishi bilan mexanik ishqalanish, gipergidroz, gormonal omillar va teri burmalarining mikrob kolonizatsiyasi ta'sirida kompensator imkoniyatlar tugaydi, bu kasallikning klinik manifestatsiyasiga olib keladi.

Eng tipik joylashuv intertriginoz zonalar — qo'ltiq osti chuqurchalari, chov burmalari, sut osti sohalari, bo'yinning lateral yuzalari, kamroq — dumbalararo burma va anogenital sohadir (6.2-rasm). Bunday zararlanish tanlanuvchanligi mexanik ishqalanish, oshgan namlik va gipergidrozning akantolizni provokatsiya qilishdagi roli bilan bog'liq.

6.2-rasm. Xeyli–Xeyli kasalligi. Qo'ltiq osti sohasining eroziv zararlanishi. Qo'ltiq osti burmasida matseratsiya, yuza yoriqlar va po'stlanish uchastkalari bilan eritematoz eroziv bo'lak aniqlanadi. Pufakli elementlar ularning tez yorilishi tufayli bo'lmaydi. Intertriginoz zonada joylashuv va zararlanishning surunkali retsidivlanuvchi xarakteri xarakterli.

Klinik jihatdan kasallik o'rtacha eritema fonida mayda yuza vezikulalar yoki pufaklar paydo bo'lishidan boshlanadi. Biroq pufakli elementlar tez yoriladi va matseratsiya bilan og'riqli eroziyalar hosil qiladi. Natijada notekis, fistonli chetli, serozli po'stloqlar va yoriqlar bilan qoplangan nam eroziv bo'laklar hosil bo'ladi. Ko'pincha ikkilamchi bakterial yoki zamburug'li infeksiya qo'shiladi, bu yallig'lanishning kuchayishi va yoqimsiz hid bilan kechadi. Xeyli–Xeyli kasalligida Nikolskiy simptomi zararlangan o'choq chegarasida ijobiy bo'lishi mumkin, chunki keratinotsitlarning hujayralararo aloqalari akantoliz natijasida zaiflashgan. Biroq u generalizatsiyalangan emas va pemfigus vulgarisdagidek aniq ifodalangan emas. Klinik jihatdan o'zgargan teridan tashqarida simptom, qoida tariqasida, manfiy. Bu hujayralararo kontaktlarning buzilishi tizimli autoimmun hujum bilan emas, balki desmosomalarning lokal beqarorligi bilan bog'liqligi bilan izohlanadi. Kuchayishlar mexanik ishqalanish, oshgan namlik, terlash, infeksiyalar, qizib ketish va stress omillari bilan provokatsiyalanadi (Ben Lagha va soavt., 2020; Mathur va soavt., 2025). Shilliq pardalar kamdan-kam zararlanadi.

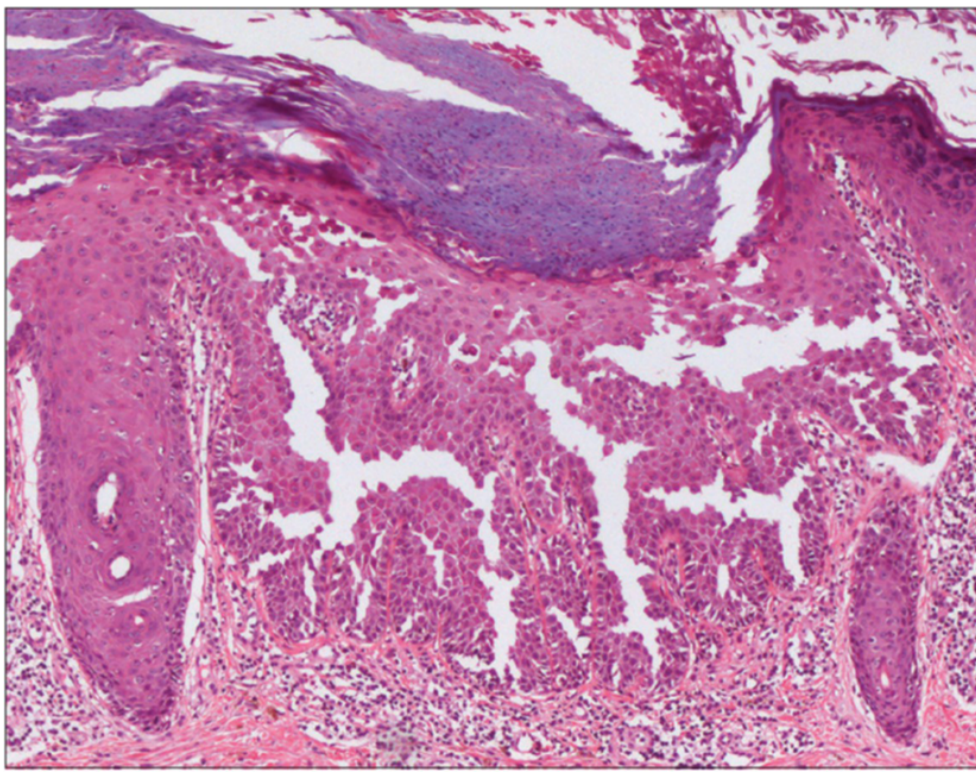
Chandiqlanish, qoida tariqasida, ifodalanmagan, biroq uzoq kechishda yallig'lanishdan keyingi giperpigmentatsiya shakllanishi mumkin. Shunday qilib, Xeyli–Xeyli kasalligi uchun pufakli komponentning tez buzilishi va aniq matseratsiya bilan asosan teri burmalarida surunkali retsidivlanuvchi eroziv zararlanishlar xarakterli.

6.2.3. Diagnostika

Xeyli–Xeyli kasalligi tashxisi klinik manzara asosida qo'yiladi va terining morfologik tekshiruvi bilan tasdiqlanadi. Tipik hollarda intertriginoz zonalardagi retsidivlanuvchi eroziv zararlanishlarning manfiy to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya bilan uyg'unligi allaqachon kasallikni shubha qilish imkonini beradi, biroq yakuniy verifikatsiya gistologik amalga oshiriladi.

Gistologik manzara

Yorug'lik mikroskopiyasida (gematoksilin-eozin bo'yog'i) ko'plab intraepidermal yoriqlar shakllanishi bilan aniq suprabazal akantoliz aniqlanadi. Hujayralararo aloqalarning buzilishi diffuz xarakterga ega va asosan epidermisning tikanli qatlamini qamrab oladi. Bazal qatlam, qoida tariqasida, saqlanadi va dermaga birikkanicha qoladi. Xarakterli xususiyat hujayralararo kontaktlarni yo'qotgan keratinotsitlarning tartibsiz joylashuvi bo'lib, bu «qulagan g'isht devori» fenomeni deb tasvirlanadigan morfologik manzarani yaratadi. Intraepidermal bo'shliqlar birlashib, yirikroq yoriqlar hosil qilishi mumkin. Dermada asosan limfotsitar o'rtacha yallig'lanish infiltratsiyasi aniqlanadi.



6.2-rasm (davomi). Xeyli–Xeyli kasalligi. Gistologik manzara (H&E). Epidermisda ko'plab intraepidermal yoriqlar hosil bo'lishi bilan aniq suprabazal akantoliz aniqlanadi. Keratinotsitlar tartibsiz joylashgan, hujayralararo kontaktlar buzilgan («qulagan g'isht devori»). Bazal qatlam nisbatan saqlangan va dermaga birikkan.

Immunomorfologik tekshiruv

To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya manfiy: IgG, IgA va C3 ning hujayralararo bo'shliqlar yoki bazal membrana bo'ylab cho'kishlari bo'lmaydi. Bu Xeyli–Xeyli kasalligini IgG hujayralararo fiksatsiyasi aniqlanadigan autoimmun pemfigusdan tubdan farqlaydi.

Molekulyar-genetik diagnostika

Genetik tekshiruv Goldji apparati kalsiy ATF-azasini (hSPCA1) kodlovchi ATP2C1 geni mutatsiyalarini aniqlaydi. Mutatsiyani tasdiqlash tashxisning yakuniy verifikatsiyasi va oilaga genetik maslahat berish uchun ahamiyatga ega (Hu va soavt., 2000; Sudbrak va soavt., 2000).

6.2.4. Davolash

Hozirgi vaqtda Xeyli–Xeyli kasalligini davolash bo'yicha standartlashtirilgan xalqaro klinik tavsiyalar ishlab chiqilmagan. Terapiya zamonaviy ekspert sharhlari va klinik ma'lumotlarga asoslanadi (Ben Lagha va soavt., 2020; Mathur va soavt., 2025; Bolognia, 2018). Davolash asosan simptomatik xarakterga ega va kuchayishlar chastotasini pasaytirish, yallig'lanishni kamaytirish va ikkilamchi infeksiya profilaktikasiga qaratilgan.

Bazis (nomedikamentoz) terapiya

Terapiya asosini nomedikamentoz choralar tashkil etadi. Kasallik mexanik ishqalanish, oshgan namlik va gipergidroz ta'sirida kuchaygani sababli, trigger omillarni bartaraf etish kalit ahamiyatga ega. Yumshoq tabiiy matolardan tikilgan erkin kiyim kiyish, semizlik mavjud bo'lganda tana vaznini kamaytirish, teri burmalari quruqligini saqlash va qizib ketishni cheklash tavsiya etiladi. Terlashni nazorat qilish retsidivlar profilaktikasida muhim rol o'ynaydi. Provokatsiyalovchi omillarni korreksiyalamasdan dorivor terapiya ko'pincha yetarlicha samarali bo'lmaydi (Ben Lagha va soavt., 2020).

Mahalliy terapiya

Mahalliy terapiya davolashning birinchi bosqichidir. Kuchayish davrida o'rta kuchli topik kortikosteroidlar qisqa kurslar bilan qo'llaniladi, bu yallig'lanish va ekssudatsiyani kamaytirish imkonini beradi. Biroq intertriginoz zonalarda kortikosteroidlarni uzoq muddat ishlatish teri atrofiyasi xavfi bilan cheklangan. Shu munosabat bilan qo'llab-quvvatlovchi terapiya uchun topik kalsinevrin ingibitorlari (takrolimus, pimekrolimus)ni

qo'llash maqsadga muvofiq bo'lib, ular uzoqroq ishlatilishi mumkin va aniq atrofogen ta'sirsiz yallig'lanishga qarshi samaraga ega (Bolognia, 2018; Ben Lagha va soavt., 2020). Ikkilamchi bakterial va zamburug'li infeksiya ko'pincha kasallik kechishini asoratlaydi. Bakterial infeksiyalanish belgilarida mahalliy antiseptiklar va antibiotiklar, kandidoz zararlanishida esa — topik antimikotiklar tayinlanadi. Qaysar hollarda tizimli zamburug'ga qarshi vositalarni qo'llash mumkin (Mathur va soavt., 2025).

Tizimli terapiya (og'ir va retsidivlanuvchi kechishda)

Kasallikning og'ir va chidamli kechishida tizimli terapiya imkoniyati ko'rib chiqiladi. Adabiyotda tizimli retinoidlar, tizimli glyukokortikosteroidlarning qisqa kurslari, shuningdek immunomodullovchi preparatlarni qo'llash tasvirlangan. Tizimli retinoidlar (atsitretin) keratinotsitlar differensiatsiyasini tartibga solish hisobiga akantoliz ifodalanganligini kamaytirishi mumkin. Surunkali chidamli kechishda ko'rsatiladi. Antigistamin preparatlar qichishish va jarohatlanishni kamaytirish uchun yordamchi ishlatiladi (Mathur va soavt., 2025; Ben Lagha va soavt., 2020). A tipdagi botulinik toksin patogenetik asoslangan usul hisoblanadi. Terlashning pasayishi matseratsiya va desmosomalarning mexanik buzilishining kamayishiga olib keladi. Klinik seriyalarda retsidivlar chastotasining kamayishi ko'rsatilgan (Ben Lagha va soavt., 2020). Ushbu usullar samaradorligi o'zgaruvchan va individual tanlashni talab qiladi (Ben Lagha va soavt., 2020; Mathur va soavt., 2025).

Apparat usullari

Ayrim hollarda cheklangan, surunkali retsidivlanuvchi o'choqlarda fizik davolash usullari, jumladan ablyatsion CO_2-lazer, dermabraziya va boshqa destruktiv metodikalar qo'llaniladi. Ularning maqsadi patologik o'zgargan epidermisni keyingi barqarorroq epitelial qatlamning regeneratsiyasi bilan olib tashlashdir. Biroq ushbu usullar asosan kasallikning chidamli shakllarida ishlatiladi (Ben Lagha va soavt., 2020). CO_2-lazer (ablyatsion, 10 600 nm) zararlangan akantolitik epidermisni olib tashlaydi. Bitgandan so'ng barqarorroq epiteliy shakllanadi. Apparat usullari orasida eng dalillangan baza (klinik kuzatuvlar seriyasi). Er:YAG-lazer (2940 nm) — yumshoqroq ablyatsiya, kamroq termik zararlanish, tezroq bitish. Lazer terapiyasidan so'ng uzoq remissiyalar (6–24 oy) mumkin (Ben Lagha va soavt., 2020). Shunday qilib, Xeyli–Xeyli kasalligini davolash bosqichma-bosqich va individuallashtirilgan. Asosini triggerlarni nazorat qilish va mahalliy yallig'lanishga qarshi terapiya tashkil etadi, tizimli va fizik usullar esa og'ir yoki refrakter kechishda qo'llaniladi. Kasallik surunkali xarakterga ega, biroq yetarli olib borishda uzoq remissiyalarga erishish mumkin.

6.3. Dare kasalligi (ehtimoliy pufakli komponentli akantolitik diskeratoz)

Dare kasalligi (Darier disease, follikulyar keratoz, dyskeratosis follicularis) — autosom-dominant meros turi bilan kamdan-kam uchraydigan irsiy akantolitik dermatoz bo'lib, keratinotsitlarning kalsiy gomeostazi buzilishi, akantoliz va diskeratoz rivojlanishi bilan tavsiflanadi (Burge, 1994; Cooper, Burge, 2003; Bolognia va soavt., 2018; Habif, 2016). Pufakli dermatozlar tasnifida kasallik irsiy akantolitik shakllarga kiradi (6-bob), chunki pufakli elementlar shakllanishi autoimmun mexanizm bilan emas, balki hujayralararo adgeziyaning birlamchi nuqsoni bilan bog'liq. Pemfiguslardan farqli o'laroq, Dare kasalligida desmosomal oqsillarga autoantitanachalar bo'lmaydi va to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya ma'lumotlari manfiy (Burge, 1994; Schmieder va soavt., 2023). Shuni hisobga olish kerakki, aniq akantoliz va yallig'lanishda pufakli komponent mumkin, bu akantolitik autoimmun dermatozlar bilan differensial diagnostikani qiyinlashtirishi mumkin.

6.3.1. Etiologiya va molekulyar-genetik asoslari

Dare kasalligi 12q23–q24.1 xromosomasida joylashgan, 2-tip sarko/endoplazmatik retikulum kalsiy ATFazasini (SERCA2) kodlovchi ATP2A2 geni mutatsiyalari bilan bog'liq (Burge, 1994; Cooper, Burge, 2003; Schmieder va soavt., 2023). SERCA2 funksiyasining buzilishi quyidagilarga olib keladi: kalsiyning endoplazmatik retikulumga tashilishining pasayishi; hujayra ichidagi kalsiy gomeostazining buzilishi; desmosomalarning nuqsonli yig'ilishi va barqarorlashishi; hujayralararo adgeziyaning zaiflashishi; akantoliz va erta keratinizatsiya (diskeratoz) rivojlanishi. Prinsipial jihatdan muhim, ATP2A2 genining o'xshash mutatsiyalari Gopf verrusiform akrokeratozida aniqlangan, bu ushbu holatlarning allel tabiatini tasdiqlaydi (Dhitavat va soavt., 2003). Shunday qilib, kasallik asosida epidermisning kalsiyga bog'liq adgeziv mexanizmlarining tuzilma-funksional nuqsoni yotadi, immun zararlanish emas.

6.3.2. Patogenez

Dare kasalligi irsiy akantolitik dermatoz bo'lib, uning asosida 2-tip sarko/endoplazmatik retikulum kalsiy ATFazasini (SERCA2) kodlovchi ATP2A2 geni mutatsiyasi yotadi (Burge, 1994; Cooper, Burge, 2003; Schmieder va soavt., 2023). Ushbu oqsil kalsiy ionlarining sitozoldan endoplazmatik retikulumga faol tashilishini ta'minlaydi va keratinotsitlarning hujayra ichidagi kalsiy gomeostazini saqlashda kalit rol o'ynaydi. Normada epidermisda qat'iy tartibga solinadigan kalsiy gradienti mavjud: Ca^{2+} konsentratsiyasi bazal qatlamda minimal va donador qatlamga tomon bosqichma-bosqich oshadi. Ushbu gradient

keratinotsitlarning proliferatsiyasi, differensiatsiyasi va hujayralararo adgeziyasi koordinatsiyasini ta'minlaydi. ATP2A2 mutatsiyalarida endoplazmatik retikulumning hujayra ichidagi depolarida kalsiy to'planishi buziladi, bu epidermal kalsiy gradientining beqarorlashishiga va kalsiyga bog'liq signal yo'llarining buzilishiga olib keladi.

Kalsiy tanqisligi ikki tomonlama patogenetik ta'sir ko'rsatadi. Birinchidan, desmosomal apparatning yig'ilishi va barqarorligi buziladi. Kalsiy hujayralararo adgeziyani ta'minlaydigan kadgerinlarning (desmogleinlar va desmokollinlarning) majburiy kofaktori hisoblanadi. Uning yetishmovchiligida adgeziv molekulalarning konformatsion barqarorligi pasayadi, keratinotsitlar o'rtasidagi birikish zaiflashadi va epidermisda yoriqlar hamda lakunalar shakllanishi bilan suprabazal akantoliz rivojlanadi. Ikkinchidan, keratinotsitlarning terminal differensiatsiyasi jarayoni buziladi. Kalsiy keratinizatsiya genlari ekspressiyasini va shox qatlam shakllanishini tartibga soladi; uning muvozanati buzilishi ayrim hujayralarning erta va patologik keratinizatsiyasiga — diskeratozga sabab bo'ladi. Shunday qilib, Dare kasalligida akantoliz aniq shoxlanish buzilishlari bilan uyg'unlashadi.

Morfologik jihatdan ushbu jarayon epidermisning suprabazal ajralishi, akantoliz va diskeratozning xarakterli belgilari — corps ronds (tikanli qatlamda eozinofil sitoplazma va giperxrom yadroli yumaloq hujayralar) va grains (shox qatlamda yassilanган diskeratotik hujayralar) shakllanishi bilan namoyon bo'ladi. Akantoliz va diskeratozning uyg'unligi kasallikning patognomonik morfologik belgisidir. ATP2C1 geni mutatsiyalari asosan aniq diskeratozsiz izolyatsiyalangan suprabazal akantolizga olib keladigan Xeyli–Xeyli kasalligidan farqli o'laroq, Dare kasalligida SERCA2 zararlanishi epidermis differensiatsiyasining kalsiyga bog'liq tartibga solinishining chuqurroq buzilishini keltirib chiqaradi. Shuni ta'kidlash lozimki, Dare kasalligida akantoliz autoimmun tabiatga ega emas: desmosomal oqsillarga aylanib yuruvchi autoantitanachalar bo'lmaydi, to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya manfiy, IgG va C3 hujayralararo depozitlari aniqlanmaydi (Bolognia va soavt., 2018; Schmieder va soavt., 2023). Shunday qilib, Dare kasalligi patogenezi keratinotsitlarning kalsiy gomeostazining genetik jihatdan belgilangan buzilishini ifodalaydi, bu hujayralararo adgeziya nuqsoni va epidermisning terminal differensiatsiyasi buzilishlarining uyg'unligiga olib keladi.

6.3.3. Klinik manzara

Dare kasalligi odatda o'smirlik yoshida yoki erta kattalik hayotida manifest bo'ladi va kuchayish hamda jarayonning nisbiy barqarorlashuvi

davrlari bilan surunkali retsidivlanuvchi kechish bilan tavsiflanadi (Burge, 1994; Cooper, Burge, 2003; Habif, 2016). Toshmalarning asosiy elementlari zich, g'adir-budur yuzali sarg'ish-jigarrang yoki kulrang-jigarrang rangdagi ko'plab follikulyar giperkeratotik papulalardir..

6.3-rasm. Dare kasalligi (yallig'lanish komponentli papulyoz-giperkeratotik shakl). Taqdim etilgan rasmda qizg'ish-jigarrang rangdagi ko'plab mayda giperkeratotik papulalar, asosan seboreyik zonalarda — to'sh, sut bezlari va qorinning yuqori qismida joylashgan holda vizualizatsiya qilingan. Elementlarning eritematoz-papulyoz uchastkalar shakllanishi bilan birlashishga moyilligi qayd etiladi. Markaziy sternal zonada yallig'lanish infiltratsiyasi ifodalangan.

Papulalar birlashishga moyil bo'lib, so'gilsimon, papillomatoz yoki seboreyasimon bo'laklar hosil qiladi. Asosiy joylashuv — seboreyik zonalar deb ataladigan: ko'krak qafasining oldingi yuzasi, kuraklar orasi sohasi, yelkalar, boshning sochli qismi, peshona va burun-lab burmalari (6.3-rasm). Issiq mavsumda, oshgan namlikda, qizib ketishда va terining mexanik jarohatlanishida toshmalarning kuchayishi xarakterli. Teri burmalarida (qo'ltiq osti, chov sohalari, sut bezlari ostida) toshmalar ko'pincha matseratsiya, yoriqlar va ikkilamchi infeksiya bilan asoratlanadi, bu yoqimsiz hid va subyektiv noqulaylik bilan kechadi. Dare kasalligi uchun tirnoqlar o'zgarishlari tipik: bo'ylama oqimtir yoki qizg'ish chiziqlar, oshgan mo'rtlik, tirnoq osti giperkeratozi, shuningdek tirnoq plastinkasi erkin chetining xarakterli V-simon o'yiqlari. Bemorlarning bir qismida kaftlar va tovonlarda nuqtali chuqurchalar (o'yiqlar) aniqlanadi. Og'iz bo'shlig'i shilliq pardasida papulyoz elementlar, ko'pincha mayda oqimtir papulalar shaklida mumkin.

Pufakli va eroziv komponent

Klassik klinik manzara papulyoz-giperkeratotik elementlar bilan ifodalanganiga qaramay, aniq akantoliz va yallig'lanishda pufakli komponent shakllanishi mumkin. Pufakli elementlar, qoida tariqasida, quyidagi xususiyatlarga ega: o'lchami kichik, yuza, ko'pincha eritematoz fonda joylashadi; eroziyalar va po'stloqlar hosil bo'lishi bilan tez yoriladi; ko'proq ishqalanish va matseratsiya zonalarida (teri burmalari) yuzaga keladi; og'riq va achishish bilan kechishi mumkin. Pufaklar shakllanishi akantoliz natijasida epidermisning suprabazal ajralishi bilan bog'liq. Biroq pemfiguslardan farqli o'laroq, Dare kasalligida pufaklar: toshmalarning dominant elementi emas; generalizatsiyaga moyillikka ega emas; ijobiy to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya bilan kechmaydi; aniq giperkeratoz va papillomatoz fonida yuzaga keladi. Kuchayish fazasida eroziv uchastkalar va pufaksimon elementlar paydo bo'lishi mumkin, bu klinik jihatdan akantolitik autoimmun dermatozlarni, birinchi navbatda pemfigus vulgaris yoki Xeyli–Xeyli kasalligini taqlid qilishi mumkin. Biroq tipik so'lg'in generalizatsiyalangan pufaklarning bo'lmasligi, manfiy PIF va xarakterli morfologik manzara differensial diagnostika o'tkazish imkonini beradi (Cooper, Burge, 2003; Habif, 2016). Shunday qilib, Dare kasalligining klinik manzarasi seboreyik zonalarning asosiy zararlanishi bilan surunkali papulyoz-giperkeratotik jarayon bilan tavsiflanadi, unga kuchayishda aniq akantoliz bilan bog'liq ikkilamchi pufakli-eroziv komponent qo'shilishi mumkin.

6.3.4. Diagnostika

Dare kasalligi diagnostikasi klinik ma'lumotlar, oilaviy anamnez va morfologik tasdiq majmuiga asoslanadi. Autoimmun akantolitik dermatozlardan farqli o'laroq, immunologik usullar spetsifik o'zgarishlarni aniqlamaydi, bu differensial diagnostika uchun muhim ahamiyatga ega (Bolognia va soavt., 2018; Schmieder va soavt., 2023).

Klinik diagnostika

Dare kasalligining klinik tashxisi xarakterli belgilar majmui asosida qo'yiladi. Kasallik asosan seboreyik zonalarda — to'sh, kuraklar orasi sohasida, boshning sochli qismida va yuzda joylashadigan ko'plab giperkeratotik papulalar bilan namoyon bo'ladi. Papulalar papillomatoz, so'gilsimon yoki seboreyasimon bo'laklar hosil bo'lishi bilan birlashishga moyil. Kechish surunkali, retsidivlanuvchi, issiq mavsumda, oshgan namlikda va qizib ketishда kuchayishga moyillik bilan. Muhim klinik belgi tirnoq plastinkalari o'zgarishlaridir: bo'ylama oqimtir yoki qizg'ish chiziqlar, mo'rtlik, tirnoq osti giperkeratozi va erkin chetning xarakterli V-simon o'yiqlari. Bemorlarning bir

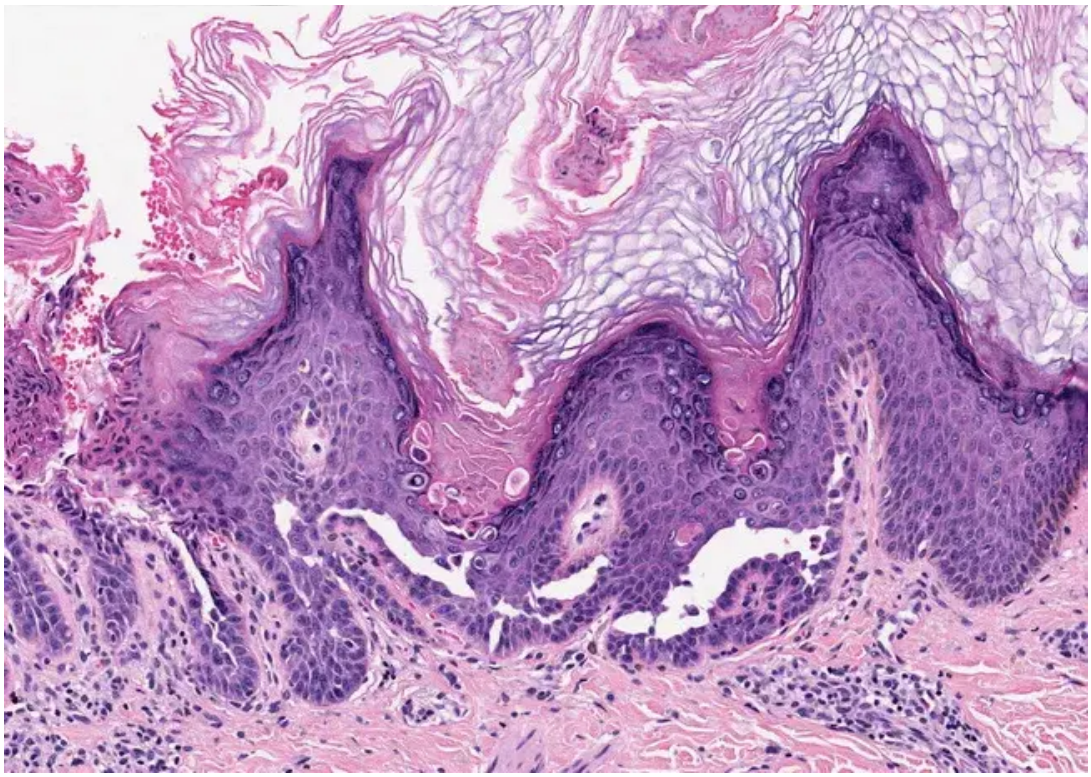
qismida og'irlashgan oilaviy anamnez aniqlanadi, bu autosom-dominant meros turini aks ettiradi. Kuchayish fazasida eroziv uchastkalar va yuza pufaksimon elementlar paydo bo'lishi mumkin, ayniqsa teri burmalarida, bu klinik jihatdan akantolitik autoimmun dermatozlarni taqlid qilishi mumkin. Bunday hollarda pemfigus va Xeyli–Xeyli kasalligini istisno qilish talab qilinadi.

Gistologik tekshiruv

Terining gistologik tekshiruvi Dare kasalligi diagnostikasining asosiy tasdiqlovchi usulidir. Epidermisda bazal qatlam ustida yoriqlar va lakunalar shakllanishi bilan suprabazal akantoliz aniqlanadi. Xarakterli xususiyat akantolizning aniq diskeratoz bilan uyg'unligidir. Tikanli va donador qatlamlarda corps ronds tipidagi tipik diskeratotik hujayralar, shox qatlamda esa — grains tipidagi yassilangan hujayralar aniqlanadi. Epidermis akantoz va papillomatoz hisobiga qalinlashgan, ortokeratotik giperkeratoz qayd etiladi. Dermada o'rtacha perivaskulyar limfogistiotsitar infiltrat aniqlanadi. Suprabazal akantolizning aniq diskeratoz bilan uyg'unligi Dare kasalligining kalit morfologik mezoni bo'lib, uni boshqa akantolitik dermatozlardan farqlash imkonini beradi (6.4-rasm).

Immunologik usullar

To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya manfiy. IgG va C3 ning hujayralararo depozitlari aniqlanmaydi, desmosomal oqsillarga aylanib yuruvchi autoantitanachalar bo'lmaydi. Ushbu belgi pemfigus bilan differensial diagnostikada hal qiluvchi ahamiyatga ega.



6.4-rasm. Dare kasalligi — gistologik manzara (H&E). Epidermisning aniq papillomatozi va akantozi, shox qatlam giperkeratozi, shuningdek bazal qatlam ustida yoriqlar shakllanishi bilan suprabazal akantoliz aniqlanadi. Tikanli va donador qatlamlarda corps ronds tipidagi diskeratotik hujayralar, shox qatlamda esa — grains tipidagi yassilangan hujayralar vizualizatsiya qilinadi, bu aniq diskeratozni aks ettiradi. Dermada o'rtacha perivaskulyar yallig'lanish infiltrati qayd etiladi.

Genetik diagnostika

Atipik kechishда yoki kasallikning irsiy xarakterini tasdiqlash zarurligida ATP2A2 geni mutatsiyalarini aniqlash bilan molekulyar-genetik tekshiruv o'tkazish mumkin. Genetik diagnostika ayniqsa quyidagi hollarda ko'rsatiladi: shubhali klinik-morfologik ma'lumotlarda; kasallikning erta boshlanishida; tibbiy-genetik maslahatni rejalashtirishda. Shunday qilib, Dare kasalligi diagnostikasi xarakterli klinik manzaraga asoslanadi va manfiy immunologik tekshiruvlarда suprabazal akantoliz va diskeratoz uyg'unligini gistologik aniqlash bilan tasdiqlanadi.

6.3.5. Differensial diagnostika

Dare kasalligining differensial diagnostikasi akantoliz, giperkeratoz yoki seboreyik zonalarda papulyoz-eritematoz toshmalar bilan kechadigan kasalliklar bilan o'tkaziladi. Autoimmun akantolitik dermatozlarni va hujayralararo adgeziya buzilishining boshqa irsiy shakllarini istisno qilish alohida ahamiyatga ega.

Pemfigus vulgaris. Pemfigus vulgarisda tez yorilishga moyil, yupqa qopqoqli so'lg'in pufaklar, ko'pincha shilliq pardalar zararlanishi bilan shakllanadi. Gistologik jihatdan aniq diskeratozsiz suprabazal akantoliz aniqlanadi. Kalit diagnostik mezon IgG va C3 hujayralararo depozitlarini aniqlash bilan ijobiy to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiyadir. Dare kasalligida immun depozitlar bo'lmaydi, morfologik manzara esa akantolizning aniq diskeratoz (corps ronds va grains) bilan uyg'unligi bilan tavsiflanadi.

Xeyli–Xeyli kasalligi. Xeyli–Xeyli kasalligi uchun asosan teri burmalarining zararlanishi, eroziyalar va matseratsiya bilan retsidivlanuvchi kechish tipik. Gistologik jihatdan «qulagan g'isht devori» xarakterli manzarasi bilan aniq suprabazal akantoliz aniqlanadi, biroq diskeratoz minimal ifodalangan yoki yo'q. Dare kasalligidan farqli o'laroq, corps ronds va grains bo'lmaydi. Immunoflyuoressensiya ikkala kasallikda ham manfiy, bu morfologik mezonlar va klinik joylashuvga tayanishni talab qiladi.

Seboreyik dermatit. Klinik jihatdan seboreyik zonalarda eritematoz-skvamoz o'choqlar bilan namoyon bo'ladi, biroq zich giperkeratotik papulalar va papillomatoz bo'laklar bo'lmaydi. Gistologik jihatdan spongioz,

parakeratoz, akantoliz va diskeratozsiz yuza yallig'lanish infiltrati xarakterli. Irsiy xarakter yo'q.
Psoriaz. Psoriazda kumushrang tangachali eritematoz bo'laklar, ijobiy Auspits simptomi qayd etiladi. Gistologik jihatdan epidermal o'simtalarning uzayishi bilan akantoz, parakeratoz, so'rg'ich usti plastinkalarining yupqalashishi va Munro mikroabssesslari aniqlanadi. Akantoliz va diskeratoz xarakterli emas. Asosan yozuvchi yuzalarda joylashuv differensial diagnostikada yordam beradi.
Gopf verrusiform akrokeratozi. Yassi so'gilsimon papulalar bilan, asosan kaftlar va oyoq panjalarining orqa yuzalarida namoyon bo'ladi. Gistologik jihatdan aniq akantoliz va diskeratoz bo'lmaydi; giperkeratoz va papillomatoz aniqlanadi. Shuni hisobga olish kerakki, Gopf verrusiform akrokeratozi Dare kasalligining allel varianti bo'lib, ATP2A2 geni mutatsiyalari bilan ham bog'liq, biroq klinik jihatdan aniq akantolitik va pufakli komponentsiz kechadi. Shunday qilib, Dare kasalligi differensial diagnostikasining asosiy mezonlari suprabazal akantolizning aniq diskeratoz bilan uyg'unligi, manfiy to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya va toshmalarning xarakterli klinik joylashuvidir.

6.3.6. Davolash

Bugungi kunda Dare kasalligi uchun yirik randomizatsiyalangan tadqiqotlarga asoslangan yagona xalqaro klinik tavsiyalar ishlab chiqilmagan. Terapiya klinik tajriba, kuzatuv tadqiqotlari ma'lumotlari va dermatologiya bo'yicha maxsus qo'llanmalar tavsiyalariga asoslanadi (Bolognia va soavt., 2018; Habif, 2016; Schmieder va soavt., 2023). Davolash simptomatik xarakterga ega va giperkeratozni kamaytirish, yallig'lanishni bostirish, ikkilamchi infeksiya profilaktikasi va kuchayishlar chastotasini pasaytirishga qaratilgan.

Umumiy prinsiplar

Bemorlarga qizib ketish va oshgan namlikdan qochish, terining mexanik ishqalanishini minimallashtirish, ultrabinafsha ta'sirni cheklash, teri burmalari gigiyenasiga rioya qilish va ikkilamchi bakterial hamda zamburug'li infeksiyani o'z vaqtida davolash tavsiya etiladi. Burmalarda matseratsiya mavjud bo'lganda qurituvchi va antiseptik vositalarni qo'llash ko'rsatiladi.

Mahalliy terapiya

Kasallikning cheklangan shakllarida topik retinoidlar (adapalen, tretinoin) — giperkeratozni kamaytiradi va keratinizatsiyani normallashtiradi, keratolitik vositalar (salitsil kislotasi 2–5%, mochevina 10–20%), aniq yallig'lanishда qisqa kurslar bilan topik glyukokortikosteroidlar, eroziv

uchastkalarda antiseptik preparatlar, ikkilamchi infeksiya belgilarida esa — mahalliy antibakterial yoki zamburug'ga qarshi vositalar qo'llaniladi. Mahalliy terapiya yengil va lokal shakllarda samarali, biroq tarqalgan jarayonда yetarli emas.

Tizimli terapiya

Kasallikning o'rtacha og'ir va og'ir kechishida tanlov preparatlari tizimli retinoidlardir. Atsitretin. Tavsiya etiladigan doza: 0,25–0,5 mg/kg/sut, ko'tarilishiga qarab 0,5–1 mg/kg/sut gacha oshirish imkoniyati bilan. Giperkeratozning kamayishi, papulalarning tekislanishi va kuchayishlar chastotasining pasayishi qayd etiladi. Izotretinoin. 0,3–0,5 mg/kg/sut dozada, asosan aniq yallig'lanish komponentida tayinlanadi. Samara 4–8 hafta ichida rivojlanadi. Qo'llab-quvvatlovchi terapiya individual o'tkaziladi, preparat bekor qilingandan keyin retsidivlar mumkin. Retinoidlar bilan terapiyani boshlashdan oldin jigar funksiyasini, lipid profilini nazorat qilish va homiladorlikni istisno qilish zarur. Bola tug'ish yoshidagi ayollarga ishonchli kontratseptsiya majburiy.

Muqobil usullar

Ayrim hollarda peroral A vitamini (yuqori dozalar, laborator nazorat ostida), og'ir yallig'lanish shakllarida siklosporin, cheklangan giperkeratotik o'choqlarда lazer ablyatsiyasi va dermabraziya, fotodinamik terapiya (ayrim kuzatuvlar ma'lumotlariga ko'ra) samaradorligi tasvirlangan. Biroq ushbu usullar standartlashtirilgan sxemalarga kirmaydi va individual qo'llaniladi.

Pufakli va eroziv komponentni davolash

Pufaksimon elementlar va eroziyalar mavjud bo'lganda antiseptik ishlov, atravmatik bog'lovlar, topik glyukokortikosteroidlarning qisqa kurslari, ikkilamchi infeksiyalanishda esa — ko'rsatmalar bo'yicha tizimli antibakterial terapiya ko'rsatiladi. Shuni ta'kidlash lozimki, tizimli glyukokortikosteroidlar Dare kasalligining standart terapiyasi emas va juda kamdan-kam, asosan aniq yallig'lanish komponentida qo'llaniladi. Kasallik remissiya va kuchayishlar davrlari bilan surunkali kechishga ega. Kasallikning genetik tabiati tufayli to'liq davolanish imkonsiz. To'g'ri tanlangan terapiyada barqaror klinik remissiyaga erishish va bemorning hayot sifatini sezilarli darajada yaxshilash mumkin.

7-BOB. TERINING INFEKSION PUFAKLI ZARARLANISHLARI

Terining infeksion pufakli zararlanishlari pufak shakllanishi ikkilamchi fenomen bo'lgan va viruslarning bevosita sitopatik ta'siri yoki epidermisning hujayralararo kontaktlarining toksin vositasidagi zararlanishi bilan bog'liq kasalliklar guruhini ifodalaydi.

Haqiqiy autoimmun pufakli dermatozlardan farqli o'laroq, infeksion zararlanishlarda:

- terining tuzilma oqsillariga autoantitanachalar bo'lmaydi;
- to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya manfiy;
- pufak ikkilamchi shakllanadi;
- terining zararlanishi infeksion agent yoki uning toksinlarining bevosita ta'siri bilan bog'liq.

Infeksion pufakli zararlanishlarga virusli va bakterial shakllar kiradi.

7.1. Terining virusli pufakli zararlanishlari

Virusli infeksiyalar pufak hosil bo'lishining infeksion sabablari orasida yetakchi o'rinni egallaydi. Pufak virusning hujayra ichidagi replikatsiyasi, sitopatik effekt va keratinotsitlarning ballonli degeneratsiyasi natijasida shakllanadi. Terining virusli pufakli zararlanishlari pufak shakllanishi virusning keratinotsitlarga bevosita sitopatik ta'siri bilan bog'liq infeksion kasalliklar guruhini ifodalaydi. Autoimmun pufakli dermatozlardan farqli o'laroq, virusli infeksiyalarda pufak hosil bo'lishi ikkilamchi jarayon bo'lib, virusning hujayra ichidagi replikatsiyasi, epidermal hujayralarning ballonli degeneratsiyasi va ularning keyingi lizizi bilan bog'liq. Pemfiguslar va pemfigoidlar uchun xarakterli immunologik mexanizmlar ushbu kasalliklarda bo'lmaydi: autoantitanachalar aniqlanmaydi, to'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya manfiy.

Terining virusli pufakli zararlanishlariga quyidagilar kiradi: oddiy gerpes (HSV-1, HSV-2); belbog' temiratkisi (Herpes zoster); suvchechak.

7.1.1. Oddiy gerpes (HSV-1, HSV-2)

Etiologiya. Oddiy gerpes — Herpesviridae oilasiga mansub 1 va 2 tip oddiy gerpes virusi (Herpes simplex virus, HSV) tomonidan chaqiriladigan virusli infeksiya. HSV-1 asosan orofasial zararlanishlar bilan assotsiatsiyalangan, HSV-2 esa ko'proq kasallikning genital shakllarini chaqiradi, biroq kesishgan joylashuv mumkin (Bolognia va soavt., 2018; Habif, 2016).

Patogenez. Birlamchi infeksiyalanishdan so'ng virus mikrozararlanishlar orqali teri yoki shilliq pardalar epiteliysiga kiradi va keratinotsitlarda faol replikatsiyani boshlaydi. Hujayra ichidagi replikatsiya aniq sitopatik effekt bilan kechadi, bu infeksiyalangan hujayralarning ballonli degeneratsiyasiga,

ularning nekroziga va epidermisning buzilishiga olib keladi (Whitley va soavt., 2007). Ballonli degeneratsiya keratinotsitlarning keskin shishishi, sitoplazma vakuolizatsiyasi va hujayra ichidagi tuzilmalarning buzilishi bilan tavsiflanadi. Bunda desmosomalarning uzilishi ikkilamchi xarakterga ega va hujayralararo adgeziv molekulalarning birlamchi immun zararlanishi bilan emas, balki hujayraning o'zi buzilishi bilan bog'liq. Natijada serozli ekssudat va hujayra detriti bilan to'lgan intraepidermal pufak shakllanadi.
Birlamchi replikatsiyadan so'ng virus sezuvchan nerv tolalari bo'ylab regionar ganglilarga tarqaladi, u yerda latent holatda saqlanadi. Reaktivatsiyada virusning takroriy replikatsiyasi uning teriga anterograd tashilishi bilan yuz beradi, bu klinik jihatdan kasallik retsidivida namoyon bo'ladi (Whitley va soavt., 2007; Bolognia va soavt., 2018). Gerpetik infeksiyada immun javob sitotoksik xarakterga ega. Infeksiyalangan hujayralarni eliminatsiya qilish jarayonida $CD8^+$ T-limfotsitlar va NK-hujayralar, shuningdek zararlangan hujayralar apoptozini kuchaytiruvchi sitokinlar (IFN-γ, TNF-α) ishtirok etadi. Ushbu mexanizm virusga qarshi bo'lib, autoimmun jarayonlarga kirmaydi (Whitley va soavt., 2007).

Klinik manzara

7.1-rasm. Oddiy gerpes (HSV-1) — tipik klinik manzara. Taqdim etilgan rasmda oddiy gerpesning xarakterli klinik manzarasi vizualizatsiya qilingan: giperemiyalangan asosda joylashgan, «gerpetik dasta» deb ataladigan guruhlashgan mayda tiniq vezikulalar. Pufakchalar taranglashgan, bir kamerali, serozli tarkibli. Elementlarning bir qismi birlashishga moyil, ba'zilari yuza eroziyalar shakllanishi bilan yorilish bosqichida. Eritematoz fon o'rtacha ifodalangan, bu jarayonning yallig'lanish komponentini aks

ettiradi.

Klinik jihatdan kasallik eritematoz fonda guruhlashgan mayda taranglashgan vezikulalar bilan — «gerpetik dasta» deb ataladigan holda namoyon bo'ladi. Pufakchalar bir kamerali, og'riqli eroziyalar va po'stloqlar hosil bo'lishi bilan tez yoriladi. Tipik joylashuv — HSV-1 da lablar va perioral soha, shuningdek HSV-2 da genital soha. Kasallik kechishi, qoida tariqasida, retsidivlanuvchi. Ko'pincha toshmalardan oldin bo'lg'usi zararlanish zonasida achishish, sanchish yoki qichishish ko'rinishidagi prodromal simptomlar keladi (Habif, 2016; Bolognia va soavt., 2018).

Gistologik manzara. Gistologik jihatdan keratinotsitlarning ballonli degeneratsiyasi bilan bog'liq intraepidermal pufak aniqlanadi. Hujayra ichidagi shish, ko'p yadroli gigant hujayralar hosil bo'lishi, xromatin marginatsiyasi va yadro ichidagi virusli qo'shilmalar mavjudligi xarakterli. Epidermisning o'choqli nekrozi va dermada o'rtacha yallig'lanish infiltrati mumkin (Bolognia va soavt., 2018; Whitley va soavt., 2007). To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya manfiy, bu pufak hosil bo'lishining autoimmun mexanizmi yo'qligini tasdiqlaydi.

Davolash. Oddiy gerpesni davolash virus replikatsiyasini bostirish, klinik ko'rinishlar davomiyligini qisqartirish, og'riq sindromi ifodalanganligini kamaytirish va retsidivlar chastotasini pasaytirishga qaratilgan. Hozirgi vaqtda terapiya standarti tizimli virusga qarshi preparatlar — virusli DNK-polimerazani ingibirlaydigan nukleozidlar analoglaridir (Bolognia va soavt., 2018; Habif, 2016). Infeksiyaning birlamchi epizodida atsiklovirni 400 mg sutkasiga 3 marta 7–10 kun davomida yoki valatsiklovirni 1 g sutkasiga 2 marta, yoki famtsiklovirni 250 mg sutkasiga 3 marta 7–10 kun davomida tayinlash tavsiya etiladi. Simptomlar paydo bo'lishining dastlabki 24–48 soatida terapiyani boshlash kasallik davomiyligini va klinik ko'rinishlar ifodalanganligini sezilarli darajada qisqartiradi.

Retsidivlanuvchi kechishда davolash prodromal davrda tayinlanganda eng samarali. Atsiklovir 800 mg sutkasiga 2–3 marta 5 kun davomida, yoki valatsiklovir 500 mg sutkasiga 2 marta 3 kun davomida, yoki famtsiklovirning qisqa rejimlari qo'llaniladi. Tez-tez retsidivlanadigan bemorlarda (yiliga 6 epizoddan ortiq) atsiklovir 400 mg sutkasiga 2 marta yoki valatsiklovir 500 mg–1 g sutkasiga 1 marta 6–12 oy davomida, keyin davolashni davom ettirish zaruratini baholash bilan supressiv terapiya ko'rsatiladi. Og'ir, disseminatsiyalangan shakllarda, shuningdek immunotanqisligi bo'lgan shaxslarда atsiklovirni har 8 soatda 5–10 mg/kg dozada vena ichiga yuborish ko'rsatiladi. Mahalliy terapiya (atsiklovir yoki

pentsiklovir bilan kremlar) kasallikning yengil shakllarida qo'llanilishi mumkin, biroq uning samaradorligi tizimli terapiyadan past. Virusga qarshi preparatlar latent infeksiyani bartaraf etmaydi, biroq klinik ko'rinishlarning og'irligi va davomiyligini sezilarli darajada pasaytiradi.

7.1.2. Belbog' temiratkisi (Herpes zoster)

Etiologiya. Belbog' temiratkisi avval suvchechak ko'rinishida boshdan kechirilgan, Herpesviridae oilasining neyrotrop virusi bo'lgan Varicella-Zoster virusi (VZV) ning reaktivatsiyasi bilan chaqiriladi. Birlamchi infeksiyadan so'ng virus sezuvchan spinal va kalla ganglilarida latent holatda saqlanadi (Gershon va soavt., 2015; Cohen, 2013). Reaktivatsiya hujayrali immunitetning pasayishida (yosh, immunosupressiya, onkologik kasalliklar, stress) yuz beradi, bu virus replikatsiyasiga va uning sezuvchan nerv tolalari bo'ylab teriga tarqalishiga olib keladi.

Patogenez. Reaktivatsiyada virus sezuvchan ganglilar neyronlarida replikatsiyalanadi, so'ngra aksonlar bo'ylab tegishli dermatomga tarqaladi. Epidermisda HSV infeksiyasiga o'xshash sitopatik effekt rivojlanadi: keratinotsitlarning ballonli degeneratsiyasi, hujayra ichidagi shish va nekroz (Bolognia va soavt., 2018). Pufak shakllanishi quyidagilar bilan bog'liq: keratinotsitlarning ballonli degeneratsiyasi; hujayralararo kontaktlarning ikkilamchi buzilishi; infeksiyalangan hujayralar lizizi; intraepidermal vezikulalar shakllanishi. Bir vaqtning o'zida dermada aniq yallig'lanish reaksiyasi va nerv tuzilmalarining zararlanishi rivojlanadi, bu klinik jihatdan intensiv og'riq sindromida namoyon bo'ladi (Cohen, 2013).

Klinik manzara. Kasallik prodromal davrdan boshlanadi, u quyidagilarni o'z ichiga oladi: bitta dermatom chegarasida og'riq, achishish yoki parasteziya; umumiy holsizlik, subfebrilitet. 1–3 kundan so'ng eritematoz fonda guruhlashgan vezikulalar paydo bo'ladi. Toshmalar qat'iy ravishda dermatom bo'ylab, ko'pincha bir tomonlama joylashadi va o'rta chiziqdan o'tmaydi. Pufakchalar taranglashgan, serozli, birlashishi mumkin. Keyinchalik elementlar eroziyalar va po'stloqlar hosil bo'lishi bilan yoriladi. Og'ir kechishda gemorragik va nekrotik shakllar mumkin. Eng ko'p joylashuv: qovurg'alararo dermatomlar (torakal shakl); uchlik nerv tarmoqlari (oftalmik shakl). Xarakterli xususiyat aniq og'riq sindromi bo'lib, u teri ko'rinishlari regressidan keyin ham postgerpetik nevralgiya ko'rinishida saqlanishi mumkin (Cohen, 2013; Gershon va soavt., 2015).

Gistologik manzara. Gistologik o'zgarishlar oddiy gerpesga o'xshash va intraepidermal pufak, keratinotsitlarning ballonli degeneratsiyasi, ko'p yadroli gigant hujayralar, yadro ichidagi virusli qo'shilmalar, dermada yallig'lanish infiltratini o'z ichiga oladi. To'g'ridan-to'g'ri

immunoflyuoressensiya manfiy.

Davolash. Belbog' temiratkisi terapiyasi virus replikatsiyasini bostirish, og'riq sindromi ifodalanganligini kamaytirish va postgerpetik nevralgiya profilaktikasiga qaratilgan. Eng katta samaradorlik toshmalar paydo bo'lishining dastlabki 72 soatida davolashni boshlashda erishiladi (Cohen, 2013; Bolognia va soavt., 2018). Birinchi qator preparatlar tizimli virusga qarshi vositalardir: atsiklovir 800 mg sutkasiga 5 marta 7–10 kun davomida, yoki valatsiklovir 1 g sutkasiga 3 marta 7 kun davomida, yoki famtsiklovir 500 mg sutkasiga 3 marta 7 kun davomida. Valatsiklovir va famtsiklovir yuqoriroq bioo'zlashtiruvchanlik va qo'llash qulayligiga ega. Aniq og'riq sindromi majburiy korreksiyani talab qiladi. Og'riq intensivligiga qarab nosteroid yallig'lanishga qarshi preparatlar, gabapentin yoki pregabalin, tritsiklik antidepressantlar qo'llaniladi. Og'ir shakllarда opioid analgetiklarning qisqa muddatli tayinlanishi mumkin. Oftalmik zosterda, disseminatsiyalangan shakllarda yoki immunotanqisligi bo'lgan bemorlarда atsiklovirni har 8 soatda 10 mg/kg dozada vena ichiga yuborish ko'rsatiladi. Belbog' temiratkisi profilaktikasi 50 yoshdan katta shaxslarni vaksinatsiya qilish orqali amalga oshiriladi, bu kasallik va postgerpetik nevralgiya rivojlanishi xavfini sezilarli darajada pasaytirish imkonini beradi (Cohen, 2013).

7.1.3. Suvchechak (Varicella)

Etiologiya. Suvchechak — Herpesviridae oilasiga mansub Varicella-Zoster virusi (VZV) tomonidan chaqiriladigan o'tkir virusli infeksiya. Kasallik VZV infeksiyasining birlamchi shakli bo'lib, ko'pincha bolalik yoshida rivojlanadi va yuqori kontagiozlik bilan tavsiflanadi (Gershon va soavt., 2015; Bolognia va soavt., 2018). Infeksiya havo-tomchi yo'li bilan uzatiladi. Birlamchi infeksiyalanishdan so'ng virus teri va shilliq pardalarning keyingi zararlanishi bilan generalizatsiyalangan viremiyani chaqiradi.

Patogenez. Yuqori nafas yo'llari shilliq pardalari orqali kirgandan so'ng virus regionar limfa tugunlarida replikatsiyalanadi, so'ngra birlamchi va ikkilamchi viremiya rivojlanadi. Virus gematogen yo'l bilan teriga yetib boradi, u yerda keratinotsitlarni infeksiyalaydi. Epidermisda keratinotsitlarning ballonli degeneratsiyasi, hujayra ichidagi shish, infeksiyalangan hujayralar nekrozi, intraepidermal vezikulalar shakllanishini o'z ichiga olgan aniq sitopatik effekt rivojlanadi. Pufak hujayralar lizizi va serozli ekssudat to'planishi natijasida shakllanadi. Hujayralararo kontaktlarning buzilishi ikkilamchi xarakterga ega. Immun javob infeksiyalangan hujayralarni eliminatsiya qilishga qaratilgan va autoimmun tabiatga ega emas (Gershon va soavt., 2015). Boshdan kechirilgan

infeksiyadan so'ng virus sezuvchan ganglilarda latent holatda saqlanadi va belbog' temiratkisi ko'rinishida reaktivatsiyalanishi mumkin.

Klinik manzara. Kasallik o'tkir, o'rtacha intoksikatsiya, subfebril yoki febril harorat bilan boshlanadi. Xarakterli xususiyat toshmalarning aniq polimorfizmi: bir vaqtning o'zida terida dog'lar, papulalar, vezikulalar va po'stloqlar mavjud bo'ladi («soxta polimorfizm»). Vezikulalar mayda, yuza, bir kamerali, giperemiyalangan asosda joylashadi va «atirgul bargidagi shudring tomchisini» eslatadi. Pufakchalar tez yoriladi yoki po'stloqchalar hosil bo'lishi bilan qovjiraydi. Toshmalar to'lqinsimon xarakterga ega, bir necha kun davomida yangi elementlar paydo bo'ladi. Joylashuv — yuz, tana, boshning sochli qismi; shilliq pardalar zararlanishi mumkin. Kattalarda kechish og'irroq, aniq intoksikatsiya va asoratlar xavfi bilan bo'lishi mumkin. Shunday qilib, suvchechak VZV ning birlamchi generalizatsiyalangan infeksiyasi bo'lib, unda pufak virusning bevosita sitopatik ta'siri natijasida shakllanadi va autoimmun mexanizmlar bilan bog'liq emas.

Davolash. Suvchechakni davolash bemor yoshi, kechish og'irligi va asoratlar xavf omillari mavjudligiga bog'liq. Immunokompetent bolalarda kasallik ko'pchilik hollarda xushsifatli kechadi va asosan simptomatik terapiyani talab qiladi. O'smirlarда, kattalarda, homilador ayollarда va immunotanqisligi bo'lgan shaxslarда asoratlar xavfi sezilarli darajada yuqori, bu tizimli virusga qarshi terapiya tayinlash zaruratini belgilaydi (Gershon va soavt., 2015; Bolognia va soavt., 2018). Bolalarда asoratsiz kechishда simptomatik tadbirlar ko'rsatiladi: tana haroratini nazorat qilish, isitma tushiruvchi vositalarni qo'llash (Reye sindromi xavfi tufayli atsetilsalitsil kislotasidan tashqari), aniq qichishishда antigistamin preparatlar, ikkilamchi bakterial infeksiya profilaktikasi uchun elementlarni mahalliy antiseptik ishlash. Toshmalarni tirnalishning oldini olish muhim.

Tizimli virusga qarshi terapiya quyidagilarga ko'rsatiladi: kattalar bemorlar; 12 yoshdan katta o'smirlar; surunkali kasalliklari bo'lgan shaxslar; immunosupressiv terapiya oluvchi bemorlar; og'ir yoki asoratlangan kechishда. Tanlov preparati atsiklovirdir. Immunokompetent bemorlarда u ichga 800 mg sutkasiga 5 marta 5–7 kun davomida tayinlanadi. Eng katta samaradorlik toshmalar paydo bo'lishining dastlabki 24 soatida davolashni boshlashda erishiladi. Og'ir shakllarda, pnevmoniya, ensefalitда, shuningdek immunotanqisligi bo'lgan bemorlarда atsiklovirni har 8 soatда 10 mg/kg dozada vena ichiga yuborish ko'rsatiladi. Og'ir kechishли homiladorlarga ham mutaxassis nazorati ostida tizimli virusga qarshi terapiya tavsiya etiladi. Suvchechak profilaktikasi VZV ga qarshi tirik attenuatsiyalangan vaksina bilan faol immunizatsiya orqali amalga

oshiriladi, bu kasallanishni va og'ir asoratlar chastotasini sezilarli darajada pasaytiradi (Gershon va soavt., 2015). Shunday qilib, xavf omillari bo'lmagan bolalarда suvchechakni davolash asosan simptomatik, kattalar va immunokomprometatsiyalangan bemorlarда esa asoratlarning oldini olish uchun erta virusga qarshi terapiya majburiy.

7.2. Terining bakterial pufakli zararlanishlari

Terining bakterial pufakli zararlanishlari pufak shakllanishi bakterial toksinlar ta'siri yoki epidermisda bevosita yiringli-yallig'lanish jarayoni bilan bog'liq infeksion kasalliklar guruhini ifodalaydi. Virusli va autoimmun pufakli dermatozlardan farqli o'laroq, ushbu holatlarda pufak hosil bo'lishi yo hujayralararo aloqalarning toksin vositasidagi parchalanishi, yo subkorneal yiringli bo'shliqlar shakllanishi bilan bog'liq. Eng katta klinik ahamiyatga quyidagilar ega: bulloz impetigo; kuygan teri sindromi (SSSS).

7.2.1. Bulloz impetigo

Etiologiya. Bulloz impetigo eksfoliativ toksinlarni (eksfoliatin A va B) ishlab chiqaruvchi Staphylococcus aureus ning toksigen shtammlari tomonidan chaqiriladi (Bolognia va soavt., 2018; Habif, 2016). Kasallik ko'pincha yangi tug'ilgan chaqaloqlar va erta yoshdagi bolalarda uchraydi.

Patogenez. Eksfoliativ toksinlar proteolitik faollikka ega va epidermisning yuza qatlamlari desmosomalarining kalit komponenti bo'lgan desmoglein-1 ni tanlab parchalaydi. Natijada aniq yallig'lanish reaksiyasisiz epidermisning subkorneal parchalanishi rivojlanadi. Pemfigus foliaceusdan farqli o'laroq, zararlanish autoimmun emas, balki toksik xarakterga ega.

7.2-rasm. Bulloz impetigo. Rasmda eritematoz asosda yuza so'lg'in pufaklar taqdim etilgan. Elementlarning bir qismi yupqa serozli po'stloqlar bilan qoplangan eroziyalar shakllanishi bilan yorilgan. Bullalar qopqog'i yupqa va oson buziladi. Klinik manzara Staphylococcus aureus ning toksigen shtammlari chaqirgan impetigoning bulloz shakliga mos keladi.

Klinik manzara. Kasallik serozli yoki serozli-yiringli tarkib bilan to'lgan yupqa qopqoqli so'lg'in pufaklar paydo bo'lishidan boshlanadi. Pufaklar o'lchamda tez kattalashishga moyil va oson yoriladi, nam, лакланган yuzali yuza eroziyalar hosil qiladi. Ekssudat qovjirashi bilan yupqa serozli-sariq po'stloqlar shakllanishi mumkin, biroq bulloz bo'lmagan impetigo uchun tipik zich «asalsimon» po'stloqlar kamroq sezilarli ifodalangan (7.2-rasm). Joylashuv — yuz, tana, dumba sohasi, oyoq-qo'llar. Kasallik ko'pincha erta yoshdagi bolalarда kuzatiladi. Umumiy holat odatda qoniqarli bo'lib qoladi.

Davolash. Terapiya asosini antibakterial terapiya tashkil etadi. Cheklangan shakllarда mahalliy antibiotiklar (mupirotsin, fuzid kislotasi) qo'llaniladi. Tarqalgan jarayonда antistafilokokk antibiotiklar bilan tizimli

terapiya ko'rsatiladi (dikloksatsillin, sefaleksin; MRSA ga shubha qilinganda — klindamitsin yoki sezgirlik bo'yicha boshqa preparatlar) (Stevens va soavt., 2014).

7.2.2. Kuygan teri sindromi (Staphylococcal scalded skin syndrome, SSSS, Ritter eksfoliativ dermatiti)

Etiologiya. Kuygan teri sindromi eksfoliativ toksinlarni (ETA va ETB) ishlab chiqaruvchi Staphylococcus aureus ning toksigen shtammlari tomonidan chaqiriladi. Bulloz impetigodan farqli o'laroq, SSSS da teri ko'rinishlari terining lokal infeksiyasi bilan emas, balki aylanib yuruvchi toksinlarning tizimli ta'siri bilan bog'liq (Ladhani, 1998; Bolognia va soavt., 2018). Birlamchi infeksiya o'chog'i, qoida tariqasida, teridan tashqarida joylashadi. Eng ko'p manbalar — burun-halqum, konyunktiva, yangi tug'ilgan chaqaloqlarда kindik yarasi, o'rta quloq va siydik yo'llari. Birlamchi o'choqdan eksfoliativ toksinlar qon oqimiga tushadi va gematogen tarqalib, toksinemiyani chaqiradi.

Patogenez. Eksfoliativ toksinlar epidermisning yuza qatlamlari desmosomalarining asosiy adgeziv oqsili bo'lgan desmoglein-1 ni spetsifik parchalovchi serin proteazalaridir. Natijada epidermisning keng ajralishi shakllanishi bilan generalizatsiyalangan subkorneal akantoliz rivojlanadi. Zararlanish toksin vositasidagi xarakterga ega va autoimmun mexanizmlar bilan bog'liq emas. SSSS ning kalit xususiyati teri massiv bakterial urug'lanishi bo'lmagan holda toksinning gematogen tarqalishidir.

Kuygan teri sindromi deyarli har doim yangi tug'ilgan chaqaloqlar va erta yoshdagi bolalarда kuzatiladi, bu bir qator omillar bilan bog'liq:

- Buyrak funksiyasining yetilmaganligi. Eksfoliativ toksinlar buyraklar orqali chiqariladi. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarда koptokchali filtratsiya va kanalcha ekskretsiyasi pasaygan, bu qonда toksin to'planishiga va uning tizimli ta'siri kuchayishiga olib keladi.
- Neytrallovchi antitanachalar tanqisligi. Kattalarда, qoida tariqasida, eksfoliativ toksinlarga IgG bo'lib, ularning faolligini cheklaydi. Bolalarда bunday antitanachalar bo'lmaydi yoki past darajada.
- Terining oshgan sezgirligi. Bolalarда epidermis yupqaroq, desmoglein -1 ekspressiyasi esa nisbatan yuqoriroq, bu terining yuza qatlamlarini toksin ta'siriga ko'proq beriluvchan qiladi.

Hatto aylanib yuruvchi toksinning kichik konsentratsiyasi ham epidermisning aniq ajralishini chaqirishi mumkin.

Klinik manzara. Kasallik o'tkir, yuqori harorat, aniq intoksikatsiya, jizzakilik va terining og'rig'i bilan boshlanadi. Avval kuyishni eslatuvchi diffuz eritema paydo bo'ladi. Keyinchalik so'lg'in pufaklar va epidermisning keng ajralish

uchastkalari shakllanadi (7.3-rasm). Nikolskiy simptomi ijobiy.

7.3-rasm. Yangi tug'ilgan chaqaloqda kuygan teri sindromi (Staphylococcal scalded skin syndrome, SSSS). Rasmda kuygan teri sindromining xarakterli ko'rinishlari taqdim etilgan: diffuz eritema va oyoq panjalari sohasida yupqa plastinkasimon lavhalar hosil bo'lishi bilan epidermisning yuza ajralishi. Ajralish yuza (subkorneal) xarakterga ega va Staphylococcus aureus eksfoliativ toksinlari tomonidan desmoglein-1 ning toksin bilan induksiyalangan parchalanishi bilan bog'liq.

Shilliq pardalar, toksik epidermal nekrolizdan farqli o'laroq, odatda zararlanmaydi, bu muhim differensial belgidir. Gistologik manzara. Gistologik jihatdan donador qatlamда toksin bilan induksiyalangan akantoliz natijasida epidermisning yuza (subkorneal) parchalanishi aniqlanadi. Yallig'lanish infiltrati minimal ifodalangan. To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya manfiy.

Davolash. Majburiy gospitalizatsiya ko'rsatiladi. Kuygan teri sindromini davolash faqat statsionar sharoitida o'tkaziladi va tizimli antibakterial terapiya, intensiv qo'llab-quvvatlovchi terapiya va terining ixtisoslashgan parvarishini o'z ichiga oladi (Saleh va soavt., 2025; King, 2022). Davolash asosini tizimli antistafilokokk antibiotiklarni erta tayinlash tashkil etadi. Metitsillinga sezgir Staphylococcus aureus shtammlari (MSSA) chaqirgan infeksiyada tanlov preparatlari penitsillinazaga chidamli β-laktam

antibiotiklar, masalan oksatsillin, naftsillin yoki tsefazolin bo'lib, vena ichiga yuboriladi. MRSA chaqirgan infeksiyaga shubha qilinganda yoki kasallikning og'ir kechishida vankomitsin tayinlash ko'rsatiladi. Ayrim hollarда klinik vaziyatga muvofiq linezolidni qo'llash mumkin (Saleh va soavt., 2025; King, 2022). Zararlanishning toksin vositasidagi xarakterini hisobga olib, kombinatsiyalangan terapiya tarkibiga klindamitsinni kiritish maqsadga muvofiq, chunki u stafilokokkning eksfoliativ toksinlari sintezini bostiradi. Bunda klindamitsin monoterapiya ko'rinishida qo'llanilmaydi, balki β-laktam antibiotik yoki vankomitsin bilan birgalikda tayinlanadi (Saleh va soavt., 2025).

Antibakterial terapiyadan tashqari, qo'llab-quvvatlovchi davolash kalit ahamiyatga ega. Degidratatsiyani korreksiyalash va aylanib yuruvchi qon hajmini saqlash maqsadida infuzion terapiya, shuningdek elektrolit muvozanatini nazorat qilish o'tkaziladi. Zararlangan teri orqali sezilarli suyuqlik yo'qotilishini hisobga olib, bemorlarni olib borish ko'p jihatdan kuygan bemorlarni davolash taktikasiga o'xshash (King, 2022). Mahalliy terapiya teri qoplamlarini aseptik olib borish, noadgeziv bog'lovlardan foydalanish, yumshoq antiseptiklar va emolentlarni qo'llashni o'z ichiga oladi. Terini jarohatlash va agressiv mexanik ishlovdan qochish kerak (Saleh va soavt., 2025). Yetarli terapiyani o'z vaqtida boshlashда bolalarда prognoz, qoida tariqasida, qulay.

8-BOB. IMMUN VOSITASIDAGI VA TOKSIK-ALLERGIK PUFAKLI ZARARLANISHLAR

Immun vositasidagi va dorivor teri zararlanishlari epidermisning zararlanishining umumiy mexanizmi — hujayrali immunitetning faollashishi va keratinotsitlar apoptozining rivojlanishi bilan birlashtirilgan geterogen holatlar guruhini ifodalaydi. Pufak shakllanishi ko'pchilik hollarda ikkilamchi xarakterga ega va hujayralar halok bo'lishi fonida epidermisning ajralishi bilan bog'liq. Klinik amaliyotда uchta asosiy kichik guruhni ajratish maqsadga muvofiq:

Ko'p shaklli ekssudativ eritema (KEE). Ko'pincha oddiy gerpes virusi (HSV) infeksiyasi bilan assotsiatsiyalangan immun vositasidagi reaksiya. Epidermisning cheklangan zararlanishi, tipik «nishonsimon» elementlar va nisbatan qulay kechish bilan tavsiflanadi.

Dorivor teri reaksiyalari (Drug eruptions). Medikamentlar qabuliga javoban yuzaga keladigan giperhassoslik reaksiyalari guruhi. Quyidagilarni o'z ichiga oladi: makulo-papulyoz dorivor toshma; fiksatsiyalangan dorivor eritema; urtikar dorivor reaksiya; massiv nekrolizsiz bulloz dorivor reaksiyalar. Bu shakllar, qoida tariqasida, generalizatsiyalangan epidermal nekrolizsiz kechadi va sababchi preparat bekor qilinganda qulay prognozga ega.

Nekroz bilan og'ir dorivor reaksiyalar. Ushbu guruhga quyidagilar kiradi: Stivens–Jonson sindromi (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN, Layell sindromi), SJS/TEN overlap kesishgan shakllari. Bu holatlar keratinotsitlarning massiv immun vositasidagi apoptozi bilan tavsiflanadi, bu epidermisning keng ajralishiga, og'ir intoksikatsiyaga va yuqori o'limga olib keladi.

Ko'p shaklli ekssudativ eritema Stivens–Jonson sindromining yengil shakli emas. Ushbu kontseptsiya eskirgan. Zamonaviy tasavvurlar KEE va SJS/TEN ni turli patogenez, triggerlar va klinik kechishли turli kasalliklar sifatida ko'rib chiqadi: KEE da yetakchi omil ko'pincha HSV-infeksiya bo'lib, cheklangan immun javob rivojlanadi; SJS/TEN da zararlanish, qoida tariqasida, dorivor va epidermisning massiv nekrolizi bilan kechadi. Ushbu holatlarni farqlash prognoz va davolash taktikasi uchun muhim ahamiyatga ega. SJS/TEN va boshqa og'ir toksik-allergik reaksiyalar rivojlanish mexanizmlarini chuqurroq tushunish uchun fundamental biologik tushuncha — apoptozni, ya'ni ushbu kasalliklarда epidermal zararlanish asosida yotgan dasturlashtirilgan hujayra halok bo'lish shaklini ko'rib chiqish zarur.

8.1. Apoptoz: tushuncha va asosiy mexanizmlar

Apoptoz — bu aniq yallig'lanish reaksiyasisiz kechadigan dasturlashtirilgan, energiyaga bog'liq, genetik nazorat qilinadigan hujayra halok bo'lish shaklidir. Nekrozdan farqli o'laroq, apoptoz hujayra ichidagi proteazalar (kaspazalar) ning tartibli faollashishi, DNK fragmentatsiyasi, xromatin kondensatsiyasi va keyin yallig'lanish «portlashi» rivojlanmasdan fagotsitlanadigan apoptotik tanachalar shakllanishi bilan tavsiflanadi (Elmore, 2007; Kumar va soavt., 2021). Apoptozning kalit morfologik substrati hujayra hajmining kamayishi («burishishi»), xromatinning marginatsiyasi va kondensatsiyasi, yadro fragmentatsiyasi, membranali pufakchalar hosil bo'lishi va apoptotik tanachalar shakllanishidir.

8.1.1. Apoptozni faollashtirishning asosiy yo'llari

Ikkita klassik signal yo'li va bitta sitotoksik mexanizm ajratiladi:

1. Retseptor (ekzogen) yo'l. «Death receptors», xususan Fas (CD95) ning faollashishi orqali amalga oshiriladi. Fas ning FasL bilan bog'lanishi DISC-kompleks shakllanishiga, kaspaza-8 faollashishiga va effektor kaspaza-3 faollashishi bilan keyingi kaspazalar kaskadiga olib keladi (Elmore, 2007). Ushbu yo'l SJS/TEN ni o'z ichiga olgan immun vositasidagi teri zararlanishlarida muhim rol o'ynaydi.

2. Mitoxondrial (endogen) yo'l. Hujayra stressida, dorivor zararlanishда, oksidativ stressда yoki DNK zararlanishida faollashadi. Bcl-2 oilasi oqsillari (Bcl-2/Bax) muvozanatining buzilishi mitoxondriyalar o'tkazuvchanligining oshishiga, sitoxrom c ning chiqishiga va kaspaza-9 faollashishiga, keyin kaspaza-3 ning ulanishiga olib keladi (Kumar va soavt., 2021).

3. Perforin-granzim mexanizmi. Sitotoksik CD8+ T-limfotsitlar va NK-hujayralar tomonidan amalga oshiriladi. Perforin nishon-hujayra membranasida g'ovaklar hosil qiladi, bu granzim B ga ichkariga kirib, bevosita kaspaza-3 ni faollashtirish yoki mitoxondrial zararlanishni induksiya qilish imkonini beradi. Ushbu yo'l apoptozni induksiya qilishning eng tez mexanizmlaridan biri hisoblanadi (Kumar va soavt., 2021). Umumiy ijrochi bosqich. Faollashish yo'lidan qat'i nazar, kalit effektor bo'g'in kaspaza-3 bo'lib, u sitoskelet tuzilma oqsillarini parchalaydi va endonukleazalarni faollashtiradi, DNK fragmentatsiyasini chaqiradi. Teri toksik-allergik zararlanishlarида ushbu yo'llarning faollashishi keratinotsitlarning massiv apoptoziga va epidermisning ikkilamchi ajralishiga olib keladi.

8.2. Ko'p shaklli ekssudativ eritema

Ko'p shaklli ekssudativ eritema (KEE) — tipik «nishonsimon» elementlar rivojlanishi bilan tavsiflanadigan teri va shilliq pardalarning o'tkir

immun vositasidagi kasalligi.

8.2.1. Etiologiya

Eng ko'p sabab oddiy gerpes virusi (HSV-1, kamroq HSV-2) infeksiyasidir. KEE retsidivlari ko'pincha gerpetik infeksiyaning klinik yoki subklinik epizodidan keyin keladi (Huff, 1992; Trayes va soavt., 2019; Sokumbi, Wetter, 2012). HSV bilan assotsiatsiyalangan KEE immun vositasidagi jarayon sifatida ko'rib chiqiladi, unda teтида hayotga qobil virus bo'lmagan holda virusli DNK fragmentlari va virusli antigenlar aniqlanadi. Ahamiyat bo'yicha ikkinchi infeksion trigger Mycoplasma pneumoniae bo'lib, ayniqsa bolalar va o'smirlarда. Bunday hollarда kasallik shilliq pardalarning aniqroq zararlanishi bilan kechishi mumkin (Trayes va soavt., 2019; Bolognia va soavt., 2018). Kamroq ehtimoliy triggerlar sifatida Epshteyn–Barr virusi (EBV), sitomegalovirus (CMV), adenovirus va gepatit viruslari tasvirlangan. Dorivor KEE infeksiya bilan assotsiatsiyalangan shaklga qaraganda ancha kamroq uchraydi. Ehtimoliy provokatsiyalovchi preparatlar sifatida sulfanilamidlar, penitsillinlar, NYaQP va epilepsiyaga qarshi vositalar tasvirlangan. Biroq zamonaviy dermatologiyada nekroz bilan og'ir dorivor reaksiyalarning aksariyati haqiqiy KEE ga emas, balki SJS/TEN spektriga tegishli ekanligi ta'kidlanadi (Sokumbi, Wetter, 2012; Bolognia va soavt., 2018).

Populyatsiyada oddiy gerpes virusining yuqori tarqalganligiga qaramay, ko'p shaklli ekssudativ eritema faqat infeksiyalangan shaxslarning kichik qismida rivojlanadi. Bu organizmning genetik va immunologik xususiyatlari bilan bog'liq individual moyillik mavjudligidan dalolat beradi. KEE rivojlanishi antigen-taqdimot mexanizmlari variatsiyalari, sitotoksik CD8+ T-hujayrali javob xususiyatlari va keratinotsitlarning apoptotik signallarga oshgan sezgirligi bilan bog'liq deb taxmin qilinadi. Aynan shu omillar oddiy gerpetik retsidivdan terining immun vositasidagi zararlanishiga o'tishni belgilaydi (Huff, 1992; Sokumbi, Wetter, 2012; Bolognia va soavt., 2018). Shunday qilib, KEE ko'pchilik hollarда klassik dorivor toksikodermiya emas, balki infeksiya bilan assotsiatsiyalangan immun reaksiyadir.

8.2.2. Patogenez

Ko'pchilik hollarда ko'p shaklli ekssudativ eritema oddiy gerpes virusi (HSV) infeksiyasi bilan assotsiatsiyalangan. Sezuvchan ganglilarда virus reaktivatsiyasidan so'ng uning shilliq pardalar epiteliysida replikatsiyasi yuz beradi, biroq KEE da teтида, qoida tariqasida, hayotga qobil virus aniqlanmaydi. Virusli DNK yoki uning fragmentlari qonning mononuklear hujayralari tomonidan teriga tashiladi deb hisoblanadi. KEE o'choqlarида replikativ faol virus bo'lmagan holda HSV-DNK fragmentlari va virusli

antigenlar topiladi (Huff, 1992; Sokumbi, Wetter, 2012). Shunday qilib, теrида HSV-infeksiyaning o'ziga xos «immunologik izi» shakllanadi. Keratinotsitlarда virusli antigenlar ekspressiyasi CD8+ sitotoksik T-limfotsitlar faollashishiga olib keladi, ular infeksiyalangan hujayralar apoptozini Fas-FasL-ga bog'liq va perforin-granzim mexanizmlari orqali induksiya qiladi. Epidermisning zararlanishi cheklangan xarakterga ega va lokal sitotoksik reaksiya bilan bog'liq. SJS/TEN dan farqli o'laroq, KEE da tipik nishonsimon elementlar shakllanishi bilan lokal immun reaksiya rivojlanadi, epidermisning generalizatsiyalangan ajralishisiz. Keratinotsitlar halok bo'lishining asosiy mexanizmi sitotoksik T-hujayralar va yallig'lanishni kuchaytiruvchi sitokinlarning ajralishi orqali amalga oshadigan immun vositasidagi apoptozdir (Bolognia va soavt., 2018).

8.2.3. Klinik manzara

Kasallik o'tkir boshlanadi. Xarakterli element uch zonadan iborat «nishonsimon» (target) bo'lakdir — markaziy quyuq yoki pufakli zona, oqimtir shishli valik va periferik eritematoz halqa.

8.1-rasm. Ko'p shaklli ekssudativ eritema, shilliq-teri shakli. Lablar qizil hoshiyasi sohasida aniq giperemiya va shish, sarg'ish-jigarrang rangdagi zich serozli-gemorragik po'stloqlar bilan qoplangan ko'plab og'riqli eroziyalar, ba'zi joylarда yoriqlar qayd etiladi. Og'iz bo'shlig'i shilliq pardasi giperemiyalangan, shishgan, yuza eroziyalar va fibrinoz karash uchastkalari bilan. Manzara ko'p shaklli ekssudativ eritema doirasida shilliq va lablarning eroziv zararlanishiga mos keladi.

Toshmalar simmetrik va asosan oyoq-qo'llarning yozuvchi yuzalarida, kaftlarda, oyoq panjalarида, ba'zan — yuz va bo'yinда joylashadi, og'ir kechishда og'iz bo'shlig'i shilliq pardasi zararlanadi (Trayes va soavt., 2019; Habif, 2016). Ajratiladi: KEE minor — shilliq pardalarning aniq zararlanishisiz asosan terining zararlanishi; KEE major — bir yoki bir necha shilliq pardalarning jalb qilinishi bilan. Tizimli simptomlar, qoida tariqasida, o'rtacha yoki yo'q. Kechish odatda o'z-o'zini cheklovchi, kasallik davomiyligi 2–4 haftani tashkil etadi.

Gistologik manzara. Gistologik jihatдан bazal qatlamning vakuolyar degeneratsiyasi, yakka apoptotik keratinotsitlar, perivaskulyar limfotsitar infiltrat va aniqroq zararlanishда subepidermal pufakchalar aniqlanadi. SJS/TEN uchun xarakterli epidermisning massiv nekrolizi kuzatilmaydi (Bolognia va soavt., 2018). Differensial diagnostika. KEE ni Stivens–Jonson sindromi, toksik epidermal nekroliz, dorivor ekzantemalar, urtikariya bilan farqlash zarur. Prinsipial farq tipik «nishonsimon» elementlarning mavjudligi va keng epidermal nekrolizning bo'lmasligidir.

8.2.4. Davolash

Ko'p shaklli ekssudativ eritemani davolash klinik kechish og'irligi va trigger xarakteri bilan belgilanadi. Terapiyaning asosiy vazifalari sababchi omilni bartaraf etish, hujayra vositasidagi yallig'lanishni bostirish, simptomlarni bartaraf etish va retsidivlar profilaktikasidir (Trayes va soavt., 2019; Bolognia va soavt., 2018). HSV bilan assotsiatsiyalangan KEE. KEE ning 80–90% hollarда infeksion trigger, asosan oddiy gerpes virusiga ega bo'lgani sababli, gerpetik infeksiyaning klinik yoki anamnestik belgilari mavjud bo'lganда virusga qarshi terapiya tayinlash ko'rsatiladi (Huff, 1992; Sokumbi va Wetter, 2012). Atsiklovir, valatsiklovir va famtsiklovir qo'llaniladi. Virusga qarshi terapiya ayniqsa retsidivlanuvchi kechishда va KEE rivojlanishidan 3–14 kun oldin gerpetik toshmalar paydo bo'lganда muhim ahamiyatga ega (Trayes va soavt., 2019). Tez-tez retsidivlarда bir necha oy davomida uzaytirilgan virusga qarshi profilaktika (profilaktik dozalarда atsiklovir yoki valatsiklovir) tavsiya etiladi (Sokumbi va Wetter, 2012; Bolognia va soavt., 2018). Dorivor KEE. Medikamentoz triggerга shubha qilinganда sababchi preparatni darhol bekor qilish majburiy. Takroriy tayinlash retsidiv va ehtimoliy og'irroq reaksiya xavfi tufayli qarshi ko'rsatiladi (Habif, 2016; Trayes va soavt., 2019).

Og'irlik darajasiga qarab davolash. KEE minor (shilliq pardalar zararlanishisiz teri shakli). Kechish, qoida tariqasида, o'z-o'zini cheklovchi va 2–4 hafta davom etadi. Tayinlanadi: tizimli terapiya (simptomatik) —

qichishishda antigistamin preparatlar, og'riq sindromida NYaQP; mahalliy terapiya — o'rta kuchli topik glyukokortikosteroidlar, emolentlar va eroziyalar mavjud bo'lganda antiseptiklar. Ko'pchilik hollarda spetsifik tizimli immunosupressiya talab qilinmaydi (Trayes va soavt., 2019; Habif, 2016). KEE major (shilliq pardalar zararlanishi). Shilliq pardalar (og'iz bo'shlig'i, jinsiy a'zolar) jalb qilinganda terapiya faolroq. Tizimli terapiya ko'rsatmalar bo'yicha tizimli glyukokortikosteroidlarning qisqa kursini (prednizolon 0,5–1 mg/kg/sut), HSV-triggerda virusga qarshi preparatlarni, antigistamin vositalarni o'z ichiga oladi. Shuni ta'kidlash lozimki, tizimli GKS masalasi bahsli bo'lib qoladi, biroq shilliq pardalarning og'ir yallig'lanishida ularning qisqa muddatli qo'llanilishiga klinik amaliyotda yo'l qo'yiladi (Sokumbi va Wetter, 2012; Bolognia va soavt., 2018). Mahalliy davolash topik GKS, og'riqsizlantiruvchi gellar (og'iz bo'shlig'i shilliq pardasi zararlanganda), yumshoq antiseptiklar, yetarli og'riqsizlantirish va zarurat bo'lganda — gospitalizatsiyani (suvsizlanish, aniq og'riq sindromi) o'z ichiga oladi. Retsidivlanuvchi KEE. Tez-tez retsidivlarda, ayniqsa HSV bilan assotsiatsiyalanganda, davolash asosi uzoq muddatli virusga qarshi profilaktikadir (Huff, 1992; Sokumbi va Wetter, 2012). Refrakter hollarda ko'rib chiqilishi mumkin: dapson, azatioprin, mikofenolat mofetil. Immunomodullovchi preparatlarni qo'llash faqat og'ir, barqaror kechishda va ixtisoslashgan nazorat ostida mumkin (Bolognia va soavt., 2018). KEE asosan hujayra vositasidagi immun reaksiya bo'lib, ko'pincha cheklangan va o'z-o'zidan hal bo'ladigan. SJS/TEN dan farqli o'laroq, KEE da massiv epidermal nekroliz bo'lmaydi, bu qulayroq prognoz va boshqacha terapevtik taktikani belgilaydi (Trayes va soavt., 2019; Bolognia va soavt., 2018).

8.3. Dorivor teri reaksiyalari (Drug eruptions)

Dorivor teri reaksiyalari (cutaneous adverse drug reactions, CADR) teri va shilliq pardalar zararlanishi bilan namoyon bo'ladigan nojo'ya dorivor ta'sirlarning eng ko'p uchraydigan shaklini ifodalaydi. Adabiyot ma'lumotlariga ko'ra, teri ko'rinishlari barcha dorivor reaksiyalarning 30–45% ini tashkil etadi, umumiy populyatsiyada esa ularning chastotasi 2–3% ga yetadi (Bolognia va soavt., 2018; Khan, 2012). Dorivor teri reaksiyalarining aksariyati xushsifatli kechadi va sababchi preparat bekor qilingandan so'ng hal bo'ladi. Biroq holatlarning kichik foizi og'ir teri reaksiyalariga (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), jumladan SJS va TEN ga aylanishi mumkin (Owen & Jones, 2021).

8.3.1. Etiologiya

Teri reaksiyalarini eng ko'p chaqiradigan dorivor preparatlarga antibiotiklar (ayniqsa β-laktamlar va sulfanilamidlar), tirishishga qarshi

vositalar, allopurinol, nosteroid yallig'lanishga qarshi preparatlar, antiretrovirus preparatlar kiradi. Reaksiya rivojlanishi nafaqat preparat xususiyatlariga, balki bemorning genetik moyilligiga, jumladan HLA-profil xususiyatlari va individual antigen-taqdimot mexanizmlariga bog'liq (Pichler, 2019).

8.3.2. Patogenez

Zamonaviy tasavvurlar dorivor teri reaksiyalarini immun vositasidagi javob natijasi sifatida ko'rib chiqadi, ko'pincha IV tip giperhassoslikka tegishli (Pichler, 2007; Pichler, 2019). IV tip giperhassoslik tasnifi (Pichler): IVa — Th1 vositasidagi reaksiyalar (makulo-papulyoz toshma); IVb — eozinofiliya bilan Th2 vositasidagi reaksiyalar; IVc — sitotoksik $CD8^+$ T-hujayrali reaksiyalar (fiksatsiyalangan dorivor eritema, bulloz shakllar); IVd — neytrofil reaksiyalar. p-i-kontseptsiya (pharmacological interaction) alohida ahamiyatga ega, unga ko'ra dorivor modda to'liq qiymatli gapten-oqsil kompleksi shakllantirmasdan bevosita T-hujayrali retseptor yoki HLA molekulasi bilan o'zaro ta'sir qilishi mumkin. Bu T-hujayralarning tez faollashishiga va klinik reaksiya rivojlanishiga olib keladi (Pichler, 2019). Ko'pchilik xushsifatli shakllarда terining zararlanishi T-limfotsitlarning cheklangan faollashishi va sitokinlarning lokal ajralishi bilan, epidermisning massiv nekrolizisiz bog'liq.

8.3.3. Klinik shakllar

1. Makulo-papulyoz dorivor toshma. CADR ning eng tarqalgan shakli. Asosan tanaда joylashuv bilan simmetrik eritematoz makulo-papulyoz toshma bilan namoyon bo'ladi. Terapiya boshlanishidan 5–14 kun keyin yuzaga keladi. Patogenetik jihatдан Th1 vositasidagi reaksiya (IVa tip) bilan bog'liq. Preparat bekor qilinganда prognoz qulay (Bolognia va soavt., 2018; Khan, 2012).

2. Fiksatsiyalangan dorivor eritema (Fixed Drug Eruption, FDE). Fiksatsiyalangan dorivor eritema dorivor giperhassoslikning lokal shaklini ifodalaydi, u sababchi preparatni takroriy qabul qilganda qat'iy ravishda bir xil anatomik uchastkaда retsidivlanadigan bir yoki bir necha aniq chegaralangan eritematoz o'choq paydo bo'lishi bilan tavsiflanadi. O'choq hal bo'lgandan so'ng barqaror yallig'lanishdan keyingi giperpigmentatsiya saqlanadi (Bolognia va soavt., 2018; Habif, 2016). FDE $CD8^+$ T-limfotsitlar vositasidagi IVc tip (sitotoksik variant) giperhassoslik reaksiyalariga kiradi (Pichler, 2007; Pichler, 2019). Patogenetik jarayon bosqichma-bosqich, dorivor moddaga sensibilizatsiyadan boshlanib rivojlanadi. Dorivor preparat yoki uning metaboliti immun tizim tomonidan taniladi. O'zaro ta'sir gaptenizatsiya mexanizmi bo'yicha yoki p-i-kontseptsiya bo'yicha yuz

berishi mumkin, bu spetsifik T-limfotsitlarning faollashishiga olib keladi. Keyin to'qima immun xotirasi shakllanadi. Birlamchi yallig'lanish epizodidan so'ng terining zararlangan uchastkasida rezident xotira $CD8^+$ T-hujayralari (tissue-resident memory T cells, Trm) saqlanadi. Bu hujayralar asosan epidermis va dermoepidermal birikmada joylashadi va ushbu teri uchastkasida uzoq persistensiyalanadi. Aynan lokal Trm-hujayralarning mavjudligi retsidivning «fiksatsiyalangan» xarakterini izohlaydi. Sababchi preparat takroriy tushganda Trm-hujayralar amalda bir zumda faollashadi. Reaksiya lokal bo'lib qoladi, chunki immun xotira terining muayyan uchastkasida to'plangan, bu FDE ni generalizatsiyalangan dorivor reaksiyalardan farqlaydi. Faollashgan $CD8^+$ T-hujayralar keratinotsitlar apoptozini Fas–FasL vositasidagi yo'l, perforin va granzim B ajralishi, TNF-α ning lokal ishlab chiqarilishi orqali induksiya qiladi. Natijada o'choqli epidermal apoptoz rivojlanadi. Klinik jihatdan bu aniq chegaralangan eritema, shish, ehtimoliy pufak shakllanishi (aniq sitotoksik zararlanishda), keyingi bazal qatlam va melanotsitlar zararlanishi natijasida barqaror giperpigmentatsiyada namoyon bo'ladi. FDE da pufak akantoliz natijasida emas, balki keratinotsitlarning lokal apoptozi natijasida ikkilamchi shakllanadi. Klinik xususiyatlari. Ko'pincha lablar, jinsiy a'zolar, kaftlar, oyoq panjalari zararlanadi. Preparatni takroriy qabul qilish va o'choq paydo bo'lishi o'rtasidagi interval bir necha soatdan bir kungacha bo'lishi mumkin (8.2-rasm). Tizimli simptomlar odatda bo'lmaydi. Ko'plik shakli (multiple FDE) mumkin. Kamdan-kam — SJS/TEN bilan differensiatsiyani talab qiladigan generalizatsiyalangan bulloz FDE (Owen & Jones, 2021).

8.2-rasm. Sulfanilamidga fiksatsiyalangan dorivor eritema (Fixed Drug

Eruption). Sulfanilamid preparatini qabul qilishga javoban yuzaga keladigan oyoq panjalari terisidagi yumaloq aniq chegaralangan eritematoz dog'lar. Xarakterli xususiyat dorini takroriy qabul qilganда toshmalarning bir xil joyда paydo bo'lishidir; regressdan so'ng barqaror giperpigmentatsiya shakllanishi mumkin.

3. Urtikar dorivor reaksiya. Urtikar dorivor reaksiya dorivor preparatlarga tezkor giperhassoslik reaksiyalarining eng ko'p uchraydigan shakllariga kiradi. Klinik jihatдан intensiv qichishish bilan kechadigan tranzitor pufaklar (urticae) paydo bo'lishi bilan namoyon bo'ladi. Elementlar oqimtir markaz va eritematoz halqaga ega, 24 soat ichida qoldiq o'zgarishlarsiz yo'qoladi (Bolognia va soavt., 2018; Habif, 2016). Patogenez. Ko'pchilik hollarда semiz hujayralar degranulyatsiyasi va gistamin, triptaza, leykotrienlar hamda prostaglandinlar ajralishi bilan IgE vositasidagi tezkor tip reaksiya (I tip giperhassoslik) mexanizmi bo'yicha amalga oshadi, bu tomir o'tkazuvchanligining oshishiga va derma shishi shakllanishiga olib keladi (Khan, 2012; Pichler, 2007). Shuni hisobga olish kerakki, dorivor urtikariya IgE ga bog'liq bo'lmagan mexanizmlar bo'yicha ham, jumladan gistaminning bevosita ajralishi (opioidlar, vankomitsin), komplement tizimining faollashishi, psevdoallergik reaksiyalar va TSO-1 ingibirlanishi (NYaQP) orqali rivojlanishi mumkin (Pichler, 2019; Bolognia va soavt., 2018). Vaqt tavsiflari. Reaksiya odatda preparat qabulidan bir necha daqiqa yoki bir necha soat ichida rivojlanadi. Takroriy ta'sir allaqachon shakllangan sensibilizatsiya natijasida tezroq va aniqroq javobga olib kelishi mumkin (Khan, 2012). Klinik xususiyatlari. Pufaklar migratsiyalanadi. Har bir element 24 soatdan kam saqlanadi. Yallig'lanishdan keyingi giperpigmentatsiya bo'lmaydi. Epidermis intakt. Angioshish bilan uyg'unlik mumkin. T-hujayrali dorivor reaksiyalardan farqli o'laroq, urtikar shakl keratinotsitlar apoptozi va epidermal nekroliz bilan kechmaydi (Bolognia va soavt., 2018; Owen & Jones, 2021). Tizimli ko'rinishlar. Ayrim hollarда urtikar reaksiya anafilaktik spektrning qismi bo'lishi va gipotenziya, bronxospazm yoki laringospazm bilan kechishi mumkin. Bu darhol klinik baholash va terapiyani talab qiladi (Khan, 2012; Owen & Jones, 2021).

4. Nekrolizsiz bulloz dorivor reaksiyalar. Nekrolizsiz bulloz dorivor reaksiyalar aniq tizimli intoksikatsiya bo'lmagan va keng epidermal nekroliz belgilarisiz cheklangan pufak hosil bo'lishi bilan tavsiflanadigan teri nojo'ya ta'sirlarining kamdan-kam guruhini ifodalaydi. Og'ir teri reaksiyalaridan (SJS/TEN) farqli o'laroq, ushbu shakllar keratinotsitlarning generalizatsiyalangan apoptozi va epidermisning to'liq ajralishi bilan kechmaydi (Bolognia va soavt., 2018; Owen & Jones, 2021). Patogenez.

Rivojlanish mexanizmi ko'pincha IV tip, asosan IVc kichik tip (sitotoksik $CD8^+$ T-limfotsitlar) T-hujayrali vositasidagi giperhassoslik bilan bog'liq, biroq sitotoksik zararlanish darajasi SJS/TEN ga qaraganda sezilarli darajada kamroq ifodalangan (Pichler, 2007; Pichler, 2019). Sitotoksik T-hujayralarning faollashishi perforin, granzim B, IFN-γ, TNF-α ning lokal ajralishi bilan kechadi. Biroq zararlanish SJS/TEN uchun xarakterli kaskadli nekroliz va Fas/FasL-signallanishning massiv faollashishisiz keratinotsitlarning o'choqli destruksiyasi bilan cheklanadi (Owen & Jones, 2021). Klinik xususiyatlari. Epidermisning keng ajralishi bo'lmagan cheklangan miqdordagi pufaklar, manfiy Nikolskiy simptomi kuzatiladi. Bemorning saqlangan umumiy holati. Minimal yoki bo'lmagan tizimli simptomlar. Pufaklar eritema yoki yallig'lanishning fiksatsiyalangan o'chog'i fonida shakllanishi mumkin. Ayrim hollarда fiksatsiyalangan dorivor eritemaning bulloz transformatsiyasi kuzatiladi. Shilliq pardalar, qoida tariqasida, jalb qilinmaydi yoki minimal zararlanadi, bu ushbu shakllarni SJS/TEN dan tubdan farqlaydi (Bolognia va soavt., 2018). Patomorfologiya. Gistologik jihatдан subepidermal yoki intraepidermal parchalanish, yakka keratinotsitlarning cheklangan nekrozi, perivaskulyar limfotsitar infiltrat, eozinofillar aralashmasi mumkin. Epidermisning to'liq nekrolizi belgilari bo'lmaydi. To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya, qoida tariqasида, manfiy, bu autoimmun bulloz dermatozlarni istisno qilish imkonini beradi (Bolognia va soavt., 2018).

8.3.4. Dorivor teri reaksiyalarini davolash

Barcha shakllar uchun asosiy prinsip — sababchi preparatni darhol bekor qilish, kesishgan-reaktiv vositalardan qochish, allergiyani tibbiy kartada hujjatlashtirish, og'ir reaksiyalarда — allergolog maslahati. Preparatni takroriy tayinlash qarshi ko'rsatiladi. Makulo-papulyoz dorivor toshma (MPE): yengil shakllar — II avlod antigistamin preparatlar, o'rta faol topik glyukokortikosteroidlar va emolentlar; o'rtacha og'ir shakllar — aniq yallig'lanishда qisqa muddatli tizimli GKS (prednizolon 0,5–1 mg/kg). Gospitalizatsiya odatda talab qilinmaydi, prognoz qulay, regress preparat bekor qilingandan 1–2 hafta keyin (Bolognia va soavt., 2018; Khan, 2012; Habif, 2016). Fiksatsiyalangan dorivor eritema (FDE): sababchi preparatni qat'iy bekor qilish va allergiyani hujjatlashtirish; lokal shakl — yuqori faol topik GKS va eroziyalanishда antiseptik ishlov; bulloz FDE — yirik pufaklarni aseptik yorish, topik GKS. Aniq yallig'lanishда — tizimli GKS ning qisqa kursi. Regressdan so'ng giperpigmentatsiya saqlanadi, retsidiv bir xil joyда yuzaga keladi (Pichler, 2007; Bolognia va soavt., 2018). Urtikar dorivor reaksiya: asosiy prinsip sababchi preparatni darhol bekor qilish; yengil

izolyatsiyalangan urtikariyada II avlod antigistamin preparatlar; urtikariya angioshish bilan uyg'unlashganda antigistamin preparatlar tizimli GKS ning qisqa kursi bilan kombinatsiyada; tizimli anafilaktik reaksiya belgilarida (gipotenziya, bronxospazm, laringospazm) adrenalinni 0,3–0,5 mg dozada mushak ichiga yuborish bilan shoshilinch terapiya va majburiy gospitalizatsiya (Khan, 2012; Habif, 2016; Owen & Jones, 2021). Nekrolizsiz bulloz dorivor reaksiyalar: sababchi preparatni darhol bekor qilish; lokal shakllarda yuqori faol topik GKS, pufaklarni aseptik olib borish; aniq yallig'lanishda — tizimli GKS ning qisqa muddatli tayinlanishi. SJS yoki TEN ga nisbatan diagnostik shubhalar mavjud bo'lganda, teri jarayoni avj olganda yoki shilliq pardalar jalb qilinganda gospitalizatsiya ko'rsatiladi. Og'ir teri reaksiyalaridan (SCAR) farqli o'laroq, ushbu shakllar SJS/TEN bilan bemorlarni olib borish prinsiplari bo'yicha intensiv terapiyani talab qilmaydi. Preparatni o'z vaqtida bekor qilishda prognoz, qoida tariqasida, qulay (Bolognia va soavt., 2018; Owen & Jones, 2021).

8.4. Stivens–Jonson sindromi (SJS) va toksik epidermal nekroliz (TEN)

Stivens–Jonson sindromi (SJS) va toksik epidermal nekroliz (TEN) og'ir dorivor teri reaksiyalariga (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) kiradi va yagona patologik spektrning og'irlik bo'yicha turli shakllari sifatida ko'rib chiqiladi (Roujeau & Stern, 1994; Harr & French, 2010).

8.4.1. Etiologiya

Aksariyat hollarda (80–90% gacha) kasallik dorivor preparatlar qabuli bilan bog'liq (Roujeau & Stern, 1994; Mockenhaupt, 2014). Eng muhim trigger-preparatlar — tirishishga qarshi vositalar (karbamazepin, lamotridjin, fenitoin), allopurinol, sulfanilamidlar, β-laktam antibiotiklar, NYaQP (ayniqsa oksikamlar), ba'zi antiretrovirus preparatlar. Infeksion omillar ancha kamroq uchraydi va ko'p shaklli ekssudativ eritemadan farqli o'laroq, yetakchi rol o'ynamaydi (Bolognia va soavt., 2018; Schneider & Cohen, 2017). Dorivor preparatlarning keng qo'llanilishiga qaramay, SJS/TEN faqat cheklangan sondagi bemorlarda rivojlanadi. Bu immunogenetik va immunologik omillar majmui bilan izohlanadi. p-i-kontseptsiya bo'yicha dorivor preparat klassik sensibilizatsiyani talab qilmasdan bevosita T-hujayrali retseptor (TCR) yoki HLA molekulalari bilan o'zaro ta'sir qilib, sitotoksik $CD8^+$ T-limfotsitlarning darhol faollashishini chaqirishi mumkin. HLA-moyillik kalit rol o'ynaydi: muayyan HLA-allellar dorivor antigenni samaraliroq taqdim eta oladi, bu $CD8^+$ T-hujayralarning giperfaollashishiga olib keladi. Bu individual xavf, etnik farqlar, preparatning birinchi qabulida reaksiyaning to'satdanligini izohlaydi (Chung va soavt., 2008; Mockenhaupt,

2014). TEN da IL-15, shuningdek IFN-γ va TNF-α darajasining sezilarli oshishi aniqlanadi. IL-15 $CD8^+$ T-hujayralar yashovchanligini, granulizin ekspressiyasini va sitotoksik javob barqarorligini kuchaytiradi. Amalда IL-15 TEN da granulizin vositasidagi zararlanishning kalit kuchaytiruvchisi sifatida ko'rib chiqiladi (Harr & French, 2010; Chung va soavt., 2008).

8.4.2. Patogenez

SJS/TEN keratinotsitlarning massiv halok bo'lishiga olib keladigan IV tip giperhassoslikning T-hujayrali vositasidagi sitotoksik reaksiyasini ifodalaydi (Harr & French, 2010; Mockenhaupt, 2014). 1. Sitotoksik T-limfotsitlarning faollashishi. Dorivor preparat yoki uning reaktiv metaboliti HLA-molekulalar bilan o'zaro ta'sir qilib, immunogen kompleks shakllantiradi. Bu epidermisni infiltratsiyalaydigan va keratinotsitlar apoptozini induksiya qiladigan $CD8^+$ sitotoksik T-limfotsitlarning faollashishiga olib keladi (Roujeau & Stern, 1994; Harr & French, 2010). 2. Perforin–granzim mexanizmi. $CD8^+$ T-hujayralar va NK-hujayralar perforin (membranada g'ovaklar hosil bo'lishi), granzim B (kaspazalar faollashishi), granulizin ajratadi. Granulizin SJS/TEN da keratinotsitlarning massiv halok bo'lishining kalit mediatori sifatida tan olingan (Chung va soavt., 2008). 3. Fas–FasL-ga bog'liq yo'l. SJS/TEN bilan bemorlarда keratinotsitlarning Fas-retseptorlari bilan bog'lanadigan va apoptozning kaspaza kaskadini faollashtiradigan eruvchan Fas-ligandning oshgan darajasi aniqlanadi (Abe va soavt., 2003). Ko'rsatilgan mexanizmlar natijasi keratinotsitlarning diffuz apoptozi, epidermisning to'liq nekrozi, subepidermal ajralish shakllanishidir. SJS/TEN da pufak keratinotsitlarning to'liq halok bo'lishi va butun epidermal qatlamning yashovchanligini yo'qotishi natijasida ikkilamchi hosil bo'ladi, hujayralararo kontaktlarning buzilishi natijasida emas. Shuni ta'kidlash muhimki, SJS/TEN da akantoliz bo'lmaydi. Desmosomalar zararlanishning birlamchi nishoni emas. Epidermisning ajralishi keratinotsitlarning nekrolizi (massiv apoptozi) bilan bog'liq bo'lib, buning natijasida epidermis tuzilma yaxlitligini yo'qotadi va dermadan yagona qatlam bo'lib ajraladi (Bolognia va soavt., 2018; Harr & French, 2010). Shunday qilib, pufak akantoliz natijasida shakllanadigan pemfigusdan farqli o'laroq, SJS/TEN da akantolizsiz to'liq epidermal nekroliz yuz beradi.

8.4.3. SJS/TEN ning teri zararlanishi maydoni bo'yicha tasnifi

Stivens–Jonson sindromi (SJS) va toksik epidermal nekroliz (TEN) tasnifi tananing umumiy yuzasidan foizда ifodalangan epidermis ajralishi maydoniga (Body Surface Area, BSA) asoslangan. Ushbu mezon holat og'irligini baholash, prognoz va olib borish taktikasini tanlash uchun muhim ahamiyatga ega (Mockenhaupt, 2014; Bolognia va soavt., 2018). Uchta

klinik shakl ajratiladi: 1. Stevens–Johnson syndrome (SJS). Epidermis ajralishi tana yuzasining 10% dan kamini tashkil etadi. Shilliq pardalarning majburiy zararlanishi (qoida tariqasида, ikki va undan ortiq joylashuv) xarakterli. Umumiy intoksikatsiya ifodalangan, biroq teri nekrolizi maydoni cheklangan. 2. Overlap SJS/TEN (o'tkinchi shakl). Epidermis ajralishi tana yuzasining 10–30% ini tashkil etadi. Ushbu shakl patologik jarayon kontinuumini aks ettiradi va tizimli yallig'lanish reaksiyasi hamda asoratlar xavfining kuchayishi bilan tavsiflanadi. 3. Toxic epidermal necrolysis (TEN). Epidermis ajralishi tana yuzasining 30% dan oshadi. Denudatsiyalangan derma keng uchastkalari shakllanishi bilan epidermisning massiv nekrolizi kuzatiladi. Holat aniq intoksikatsiya, sepsis, ko'p organ yetishmovchiligi xavfi va yuqori o'lim bilan kechadi. Shuni ta'kidlash lozimki, ko'rsatilgan shakllar epidermal nekroliz tarqalganligi darajasi bo'yicha farq qiladigan, biroq o'xshash immunopatogenetik mexanizmlarga ega yagona patologik spektrni ifodalaydi (Mockenhaupt, 2014; Harr & French, 2010).

8.4.4. Klinik manzara

Kasallik o'tkir boshlanadi va, qoida tariqasида, virusli infeksiyani eslatuvchi 1–3 kun davomiyligidagi prodromal davr bilan oldindan keladi: yuqori isitma, aniq holsizlik, mialgiyalar, bosh og'rig'i, tomoq og'rig'i, ba'zan yo'tal va konyunktivit. Prodromal davr muhim diagnostik ahamiyatga ega, chunki ko'pincha teri va shilliq pardalarning massiv zararlanishidan oldin keladi. Teri ko'rinishlari tez rivojlanadi. Og'riqli eritema paydo bo'ladi, uning fonida aniq bo'lmagan chegarali va birlashishga moyil atipik nishonsimon elementlar shakllanadi. Ko'p shaklli ekssudativ eritemadan farqli o'laroq, klassik «uch zonali» nishonlar SJS/TEN uchun xarakterli emas. Keyinchalik yuzaga keladi: so'lg'in pufaklar, tez shakllanadigan epidermal nekroliz uchastkalari, epidermis ajralishining keng zonalari, ijobiy Nikolskiy simptomi (arzimas mexanik ta'sirда epidermisning siljishi). Teri keskin og'riqli bo'lib qoladi; ko'pincha bemorlar ajralish paydo bo'lishidan oldin aniq giperesteziyani qayd etadi. Shilliq pardalarning zararlanishi deyarli barcha bemorlarда kuzatiladi va ko'pincha teri o'zgarishlaridan oldin keladi. Eng ko'p jalb qilinadi: og'iz bo'shlig'i shilliq pardasi (eroziyalar, lablarда gemorragik po'stloqlar), konyunktiva (konyunktivit, eroziyalar, chandiqlanish xavfi), jinsiy a'zolar (og'riqli eroziyalar), kamroq — nafas yo'llari va OIT shilliq pardasi. TEN da kuyishning II darajasiga o'xshash klinik manzarani yaratadigan epidermisning keng ajralishi shakllanadi. Teri bar'yerining yo'qolishi massiv suyuqlik yo'qotilishiga, elektrolit buzilishlariga, infeksion asoratlar va sepsisning yuqori xavfiga olib keladi (Habif, 2016; Schneider & Cohen, 2017; Harr & French, 2010). Shunday qilib, SJS/TEN tizimli

zararlanish xarakterili hayotga xavf soluvchi holat bo'lib, unda teri ko'rinishlari chuqur immunopatologik jarayonning aksidir.

8.4.5. Diagnostika

SJS/TEN tashxisi klinik manzara, dorivor ta'sir anamnezi asosida qo'yiladi va gistologik tekshiruv bilan tasdiqlanadi. Kasallik shoshilinch holatlarga kiradi va og'irlikni darhol baholashni talab qiladi. 1. Klinik diagnostika. Klinik tashxis quyidagi belgilar mavjud bo'lganда taxmin qilinadi: prodromal davr bilan o'tkir boshlanish (isitma, mialgiyalar, tomoq og'rig'i), tez avj olish bilan og'riqli eritema, atipik nishonsimon elementlar, so'lg'in pufaklar, nekroliz va epidermis ajralishi uchastkalari, ijobiy Nikolskiy simptomi, shilliq pardalarning majburiy zararlanishi (2 va undan ortiq joylashuv), potensial xavfli dorivor preparatning yaqinda qabul qilinishi (kasallik boshlanishidan 1–3 hafta oldin). Dorivor anamnez alohida ahamiyatga ega. Eng kritik davr — yangi preparat boshlanishidan keyingi dastlabki 1–4 hafta (Roujeau & Stern, 1994; Mockenhaupt, 2014). 2. Gistologik tekshiruv. Teri biopsiyasi muhim tasdiqlovchi usuldir. Tipik morfologik belgilar: keratinotsitlarning massiv apoptozi, epidermisning to'liq nekrozi, subepidermal ajralish, dermada kambag'al yallig'lanish infiltrati, akantolizning bo'lmasligi. Kalit belgi desmosomalar buzilishi emas, balki to'liq epidermal nekrolizdir. Bu SJS/TEN ni pemfigusdan tubdan farqlaydi (Bolognia va soavt., 2018; Harr & French, 2010). To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya — manfiy. 3. Laborator diagnostika. Spetsifik laborator markerlar mavjud emas, biroq ko'pincha aniqlanadi: leykotsitoz yoki leykopeniya, S-reaktiv oqsilning oshishi, gipoalbuminemiya, elektrolit buzilishlari, jigar yoki buyraklar zararlanishi belgilari. Laborator ko'rsatkichlar birinchi navbatda holat og'irligini baholash va asoratlarni monitoring qilish uchun ishlatiladi. 4. Og'irlikni baholash — SCORTEN. Prognostik baholash uchun SCORTEN shkalasi qo'llaniladi, u quyidagilarni hisobga oladi: yosh >40 yil, yomon sifatli o'sma mavjudligi, yurak qisqarishlari chastotasi >120/daq, tana yuzasining >10% zararlanishi, mochevina, glyukoza, bikarbonat darajasi. Ballar soni o'lim bilan korrelyatsiyalanadi (Mockenhaupt, 2014; Schneider & Cohen, 2017).

8.4.6. Differensial diagnostika

SJS/TEN ni ko'p shaklli ekssudativ eritema (keng nekroliz yo'q), kuygan teri sindromi (yuza parchalanish, bolalar, shilliq pardalar zararlanishi yo'q), pemfigus, nekrolizsiz bulloz dorivor reaksiyalar, toksik shok, keng kuyishlar bilan farqlash zarur.

8.4.7. Davolash

SJS/TEN davolashi shoshilinch bo'lib, statsionar sharoitida, TEN da

esa — asosan intensiv terapiya bo'limi yoki kuyish markazida o'tkazilishi kerak (Habif, 2016; Schneider & Cohen, 2017). Terapiya to'rtta kalit yo'nalishni o'z ichiga oladi:

1. Triggerni darhol bartaraf etish (majburiy bosqich): shubha qilinayotgan dorivor vositani darhol bekor qilish; takroriy tayinlashning qat'iy taqiqi; kesishgan-reaktiv preparatlarni istisno qilish; reaksiyani tibbiy hujjatда qayd etish. Sababchi preparatni erta bekor qilish asosiy prognostik omildir (Roujeau & Stern, 1994; Mockenhaupt, 2014).

2. Gospitalizatsiya: SJS — statsionar davolash; Overlap / TEN — RITB yoki kuyish bo'limi. Bemorni olib borish ko'p jihatдан keng kuyishlarni davolashga o'xshash (Habif, 2016; Schneider & Cohen, 2017).

3. Qo'llab-quvvatlovchi (bazaviy) terapiya — davolash asosi. Qo'llab-quvvatlovchi terapiya SJS/TEN davolashining kalit va eng dalillangan komponentidir. Aynan bemorni yetarli intensiv olib borish kasallik prognozi va o'lim darajasini belgilaydi (Harr & French, 2010; Schneider & Cohen, 2017). Infuzion terapiya. Zararlangan teri yuzasi orqali massiv suyuqlik yo'qotilishini hisobga olib, bemorlar faol infuzion qo'llab-quvvatlashga muhtoj. Gipovolemiyani korreksiyalash va o'tkir buyrak yetishmovchiligi profilaktikasi bilan kristalloid eritmalar yuboriladi. Elektrolitlarni (Na^+, K^+, Ca^{2+}), kislota-ishqor holatini va diurezni dinamik nazorat qilish majburiy. Aniq gipoalbuminemiyaда ko'rsatmalar bo'yicha albumin tayinlash mumkin. Teri parvarishi. Teri qoplamlarini olib borish kuyishlarni davolash prinsiplari bo'yicha amalga oshiriladi. Zararlangan uchastkalar aseptik parvarish, noadgeziv bog'lovlardan foydalanish va tejamkor ishlovni talab qiladi. Agressiv mexanik jarohatlashga yo'l qo'yilmaydi. Terining bar'yer funksiyasini saqlash va noqulaylikni kamaytirish uchun spirtsiz antiseptiklar va yumshatuvchi vositalar (emolentlar) qo'llaniladi. Og'riqsizlantirish. SJS/TEN aniq og'riq sindromi bilan kechadi. Analgetiklar, asosan paratsetamol tayinlanadi. Intensiv og'riqда bemor holati nazorati ostida opioid analgetiklar ko'rsatiladi. Nosteroid yallig'lanishga qarshi preparatlar ehtimoliy dorivor provokatsiya va holatning yomonlashishi xavfi tufayli istalmaydi. Ovqatlanish. Katabolizmni kompensatsiyalash va to'qimalar regeneratsiyasini tezlashtirish uchun yetarli oqsil miqdorli erta enteral ovqatlanish tavsiya etiladi. Oqsil va energiya muvozanatini nazorat qilish zarur. Dissiplinalararo olib borish. Yondosh mutaxassislarning ishtiroki majburiy. Ko'zlar tomonidan og'ir chandiqli asoratlar profilaktikasi uchun oftalmologning kunlik ko'rigi zarur. Urogenital shilliq pardalar zararlanganда ginekolog yoki urolog maslahati talab qilinadi. TEN bilan bemorlar reanimatolog nazoratida bo'lishi kerak. Shunday qilib, kompleks

qo'llab-quvvatlovchi terapiya SJS/TEN davolashining asosini tashkil etadi va ko'p jihatдан kasallik natijasini belgilaydi (Harr & French, 2010; Schneider & Cohen, 2017).

4. Patogenetik tizimli terapiya. Bahsli bo'lim, biroq zamonaviy ma'lumotlar bir necha yo'nalishni ajratish imkonini beradi. Glyukokortikosteroidlar. Erta muddatlarda (dastlabki 24–48 soat) eng asosli. Metilprednizolon puls-terapiya: 500–1000 mg/sut vena ichiga × 3 kun, keyin dozani tez pasaytirish. Kechroq tayinlash infeksion asoratlar xavfini oshirishi mumkin (Habif, 2016; Mockenhaupt, 2014). Vena ichi immunoglobulinlari (IVIG). 0,4 g/kg/sut × 3–5 kun dozada tayinlanadi. Mexanizm: Fas–FasL vositasidagi apoptozning blokadasi (Abe va soavt., 2003). TEN da va GKS ga qaramay avj olishда eng asosli (Harr & French, 2010). Siklosporin. 3–5 mg/kg/sut dozada tayinlanadi. $CD8^+$ T-hujayralar faollashishini bostiradi. Granulizin ishlab chiqarilishini pasaytiradi. Bugungi kunда patogenetik terapiyaning eng istiqbolli usullaridan biri sifatida ko'rib chiqiladi (Schneider & Cohen, 2017; Mockenhaupt, 2014). Nishonli terapiya haqidagi zamonaviy tasavvurlar. Granulizin (Chung va soavt., 2008), Fas–FasL yo'li (Abe va soavt., 2003), sitotoksik $CD8^+$ T-hujayralarning kalit rolini hisobga olib o'rganilmoqda: anti-TNF preparatlar, IL-15 ingibitorlari, JAK-ingibitorlar. Biroq ma'lumotlar hozircha cheklangan. SJS/TEN da bemorning yashovchanligi birinchi navbatda immunosupressiya agressivligi bilan emas, balki qo'llab-quvvatlovchi terapiya sifati bilan belgilanadi (Roujeau & Stern, 1994; Schneider & Cohen, 2017).

TEST TOPSHIRIQLARI

1. Akantoliz yetakchi mexanizm hisoblanadi:
A. Bulloz pemfigoidda
B. Pemfigus vulgarisda
C. Dyuring dermatitida
D. Epidermolizda
E. SJS
2. Subepidermal pufak quyidagi uchun xarakterli:
A. Pemfigus foliaceus
B. Dare kasalligi
C. Bulloz pemfigoid
D. IgA-pemfigus
E. Suvchechak
3. Bulloz pemfigoidda asosiy antigen:
A. DSG3
B. BP180
C. DSC1
D. IV tip kollagen
E. Filaggrin
4. Dyuring gerpetiform dermatitida aniqlanadi:
A. Bazal membrana bo'ylab IgG
B. Dermaning so'rg'ich qatlamida IgA
C. IgG hujayralararo yog'dulanishi
D. Immun depozitlarning bo'lmasligi
E. Epidermisda IgM
5. Bazal membrana bo'ylab IgA ning chiziqli yog'dulanishi quyidagi uchun xarakterli:
A. IgA-pemfigus
B. Chiziqli IgA-dermatoz
C. Pemfigus vulgaris
D. Dare kasalligi
E. SJS
6. Toksik epidermal nekrolizda yetakchi mexanizm:
A. Akantoliz
B. Immunokompleks yallig'lanish
C. Keratinotsitlarning massiv apoptozi
D. Derma fibrozi
E. Giperkeratoz
7. SJS/TEN ning asosiy provokatsiyalovchi omili:
A. Stress
B. Autoantitanachalar

C. Dorivor preparatlar
D. D vitamini tanqisligi
E. Jarohat

8. Dare kasalligida mutatsiya aniqlanadi:

A. ATP2A2
B. ATP2C1
C. COL7A1
D. DSG3
E. BP230

9. Xeyli–Xeyli kasalligi mutatsiya bilan bog'liq:

A. ATP2A2
B. ATP2C1
C. COL17A1
D. DSC3
E. LAMA3

10. Distrofik epidermoliz nuqson bilan bog'liq:

A. Desmoglein
B. VII tip kollagen
C. BP180
D. Filaggrin
E. Elastin

11. Taranglashgan pufaklar ko'proq xarakterli:

A. Pemfigus
B. Bulloz pemfigoid
C. Dare kasalligi
D. Suvchechak
E. Impetigo

12. IgG ning hujayralararo «to'rsimon» yog'dulanishi xarakterli:

A. Pemfigus
B. Pemfigoid
C. Dyuring
D. Epidermoliz
E. TEN

13. IgA-pemfigusda morfologik jihatdan aniqlanadi:

A. Eozinofil infiltratlar
B. Neytrofil mikroabssesslar
C. Granulyomalar
D. Fibroz
E. Derma nekrozi

14. Autoimmun pufakli dermatozni tasdiqlashning asosiy usuli:

A. Dermatoskopiya
B. PSR

C. To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya
D. Bakekma
E. KT

15. 5 mm dan katta pufak deyiladi:

A. Vezikula
B. Bulla
C. Papula
D. Tugun
E. Pustula

16. Nikolskiy simptomi quyidagida ijobiy:

A. Bulloz pemfigoid
B. Pemfigus
C. Epidermoliz
D. Impetigo
E. Dyuring

17. Og'ir pemfigusning asosiy terapiyasi:

A. Antibiotiklar
B. Glyukokortikosteroidlar
C. Antigistaminlar
D. Vitaminlar
E. NYaQP

18. Rituksimab ta'sir qiladi:

A. T-limfotsitlar
B. Neytrofillar
C. B-limfotsitlar (CD20)
D. Makrofaglar
E. Keratinotsitlar

19. Dermaning so'rg'ichlarida IgA ning granulyar depozitlari xarakterli:

A. Pemfigus
B. Pemfigoid
C. Dyuring dermatiti
D. Dare kasalligi
E. TEN

20. Infeksion pufakli dermatozlarda ko'proq kuzatiladi:

A. DSG ga autoantitanachalar
B. Bakterial toksinlar
C. IgG4
D. Kollagen nuqsonlari
E. Immunokomplekslar

21. Bulloz impetigo chaqiriladi:

A. Streptokokk
B. Stafilokokk

C. HSV
D. VZV
E. Candida

22. Suvchechak chaqiriladi:

A. HSV-1
B. VZV
C. CMV
D. EBV
E. HPV

23. Belbog' temiratkisi quyidagining reaktivatsiyasidir:

A. HSV-2
B. VZV
C. CMV
D. Adenovirus
E. Parvovirus

24. Immunokompleks dermatozlar tavsiflanadi:

A. IgG chiziqli yog'dulanishi
B. Granulyar immun depozitlar
C. Yallig'lanishning bo'lmasligi
D. Akantoliz
E. Derma nekrozi

25. SJS uchun xarakterli zararlanish:

A. Faqat teri
B. Faqat shilliq pardalar
C. Teri va shilliq pardalar
D. Faqat kaftlar
E. Faqat boshning sochli qismi

26. TEN da teri zararlanishi maydoni:

A. <10%
B. 10–20%
C. >30%
D. 5%
E. 15%

27. Induksion terapiyaning asosiy maqsadi:

A. Vazn kamaytirish
B. Klinik nazoratga erishish
C. IgE oshirish
D. Chandiq shakllantirish
E. Antitanachalar titrini oshirish

28. GKS bilan uzoq terapiyada nazorat zarur:

A. Glikemiya
B. Teri rangi

C. Sochlar
D. Xollar
E. Pigmentatsiya

29. Perilezional biopsiya bajariladi:

A. Pufak markazidan
B. O'choqdan 3–5 mm masofada
C. Chandiqdan
D. Pustuladan
E. Nekrozdan

30. Irsiy pufakli dermatozlar shu bilan bog'liq:

A. Autoantitanachalar
B. Tuzilma oqsillarining genetik mutatsiyalari
C. Dorilar
D. Viruslar

To'g'ri javoblar: 1–B, 2–C, 3–B, 4–B, 5–B, 6–C, 7–C, 8–A, 9–B, 10–B, 11–B, 12–A, 13–B, 14–C, 15–B, 16–B, 17–B, 18–C, 19–C, 20–B, 21–B, 22–B, 23–B, 24–B, 25–C, 26–C, 27–B, 28–A, 29–B, 30–B.

SITUATSION MASALALAR

1-masala. Akantolitik dermatoz

46 yoshli ayol 3 oy davomida og'iz bo'shlig'idagi og'riqli eroziyalardan shikoyat qiladi. Keyinchalik tana terisida so'lg'in pufaklar paydo bo'ldi, ular keng eroziyalar hosil bo'lishi bilan tez yoriladi. Nikolskiy simptomi ijobiy. Gistologik jihatдан — suprabazal pufak, «qabrlar qatori». PIF — epidermisda IgG ning hujayralararo yog'dulanishi.

Savollar: 1. Taxminiy tashxis? 2. Asosiy autoantigen? 3. Birinchi qator preparat? 4. Biologik terapiyaga ko'rsatmalar?

2-masala. Subepidermal autoimmun dermatoz

72 yoshli erkak qorin va oyoq-qo'llar terisida taranglashgan pufaklar paydo bo'lishini, aniq qichishishni qayd etadi. Shilliq pardalar intakt. Gistologiya — subepidermal pufak. PIF — bazal membrana bo'ylab IgG va C3 ning chiziqli yog'dulanishi.

Savollar: 1. Eng ehtimoliy tashxis? 2. Asosiy nishon antigenlar? 3. Pemfigusdan morfologik jihatдан nimasi bilan farq qiladi? 4. Mumkin bo'lgan boshlang'ich terapiya?

3-masala. Immunokompleks dermatoz

28 yoshli erkak intensiv qichishish va tirsak hamda tizzalarning yozuvchi yuzalarida guruhlashgan vezikulalardan shikoyat qiladi. PIF — dermaning so'rg'ich qatlamida IgA ning granulyar cho'kishlari.

Savollar: 1. Tashxis? 2. Qaysi ichak kasalligi bilan assotsiatsiyalangan bo'lishi mumkin? 3. Davolashning asosiy preparati? 4. PIF da qaysi immunoglobulin aniqlanadi?

4-masala. Irsiy dermatoz

Bola tug'ilishdan minimal jarohatdan keyin terida pufaklarga ega. Bitish jarayonida chandiqlar va miliumlar shakllanadi. Oilaviy anamnez og'irlashgan. Genetik tekshiruv COL7A1 mutatsiyasini aniqladi.

Savollar: 1. Tashxis? 2. Qaysi tuzilma oqsil buzilgan? 3. Pufak qaysi darajada shakllanadi? 4. Bemorni olib borish prinsiplari?

5-masala. Toksik-allergik sindrom

35 yoshli ayol antibiotik qabulidan 10 kun keyin harorat ko'tarilishini, og'riqli dog'lar paydo bo'lishini, so'ngra pufaklar va epidermis ajralishini qayd etdi. Teri yuzasining taxminan 35% zararlangan. Shilliq pardalarda eroziyalar bor.

Savollar: 1. Eng ehtimoliy tashxis? 2. Asosiy patogenetik mexanizm? 3. Qanday tadbirlar darhol o'tkazilishi kerak? 4. Bemor qaysi bo'limda davolanishi kerak?

6-masala. Infeksion pufakli dermatoz

4 yoshli bola. Tana terisida — loyqa tarkibli so'lg'in yuza pufaklar, tez yoriladi va asalsimon-sariq po'stloqli eroziyalar hosil qiladi. Umumiy holat

qoniqarli.
Savollar: 1. Taxminiy tashxis? 2. Qo'zg'atuvchi? 3. Pufak hosil bo'lish mexanizmi? 4. Asosiy terapiya?

GLOSSARIY

I. Morfologiya va patomorfologiya

Akantoliz (acantholysis) — desmosomalar zararlanishi natijasida keratinotsitlar o'rtasidagi hujayralararo adgeziyaning yo'qolishi, intraepidermal pufak shakllanishiga olib keladi.

Akantolitik hujayra — giperxrom yadroli va tor sitoplazma hoshiyali yumaloq keratinotsit bo'lib, sitologik tekshiruvда aniqlanadi (Tsank hujayrasi).

Keratinotsitlar apoptozi — toksik-allergik pufakli sindromlar (SJS/TEN) patogenezida ishtirok etadigan dasturlashtirilgan hujayra halok bo'lishi.

Bulla (bulla) — serozli, serozli-gemorragik yoki yiringli tarkib bilan to'lgan diametri 5 mm dan katta bo'shliqli element.

Vezikula (vesicula) — diametri 5 mm gacha bo'lgan mayda bo'shliqli element.

Intraepidermal pufak — akantolizда epidermis chegarasida shakllanadigan bo'shliq.

Subepidermal pufak — epidermisdan pastroqda, dermoepidermal birikma darajasida terining ajralishi.

Suprabazal pufak — bazal qatlam ustida joylashgan intraepidermal pufak (pemfigus vulgaris uchun xarakterli).

Subkorneal pufak — bevosita shox qatlam ostida joylashgan pufak (pemfigus foliaceus uchun xarakterli).

Interfeys dermatit — epidermis bazal qatlami va dermoepidermal birikma darajasidagi yallig'lanishли zararlanish.

Qabrlar qatori — suprabazal akantolizда saqlangan bazal qatlamning gistologik manzarasi.

Milium — subepidermal pufaklar bitishida mumkin bo'lgan mayda keratinli kista.

Eroziya — derma zararlanishisiz epidermisning yuza nuqsoni.

Yara — dermaning jalb qilinishi bilan terining chuqur nuqsoni.

II. Tuzilma oqsillari va teri anatomiyasi

Desmosoma — keratinotsitlarning birikishini ta'minlaydigan hujayralararo adgeziv kompleks.

Gemidesmosoma — bazal keratinotsitlarning bazal membranaga birikishini ta'minlaydigan adgeziv kompleks.

Dermoepidermal birikma (DEJ) — epidermisning dermaga birikish zonasi.

Desmogleinlar (DSG1, DSG3) — pemfigusда asosiy autoantigenlar bo'lgan kalsiyga bog'liq kadgerinlar.

Desmokollinlar (DSC1–3) — IgA-pemfigusда nishon bo'lgan

desmosomalarning adgeziv oqsillari.
BP180 (XVII tip kollagen) — bulloz pemfigoidning asosiy antigeni bo'lgan gemidesmosomalarning transmembran oqsili.
BP230 — gemidesmosomaning hujayra ichidagi yakor oqsili.
VII tip kollagen — bazal membranani derma bilan bog'laydigan yakor fibrillalari komponenti.
Laminin-332 — epidermis adgeziyasini ta'minlaydigan bazal membrananing kalit oqsili.
Korneodesmosomalar — shox qatlamning ixtisoslashgan hujayralararo kontaktlari.
III. Immunopatogenez
Autoantitanachalar — organizmning o'z tuzilmalariga qarshi yo'naltirilgan antitanachalar.
IgG4 — klassik pemfigusда ustunlik qiladigan immunoglobulinlar kichik sinfi.
IgA-pemfigus — IgA ning hujayralararo cho'kishi bilan pemfigus shakli.
Komplement (C3) — PIF da aniqlanadigan tug'ma immunitet tizimining komponenti.
Th2-immun javob — IgG4 ishlab chiqarilishiga yordam beradigan immun javob turi.
Tfh-hujayralar — B-hujayralar yetilishini tartibga soluvchi T-follikulyar xelperlar.
T-regulyator hujayralar (Treg) — immun tolerantlikni qo'llab-quvvatlovchi hujayralar.
p38 MAPK — akantoliz rivojlanishida ishtirok etadigan hujayra ichidagi signal yo'li.
Src-kinazalar — keratinotsitlar adgeziyasi buzilishida ishtirok etadigan tirozinkinazalar.
Fcα-retseptor — IgA bilan o'zaro ta'sir qiladigan neytrofillar retseptori.
Immunokompleks — to'qimalarда cho'kadigan antigen–antitanacha kompleksi.
IV. Klinik shakllar
Pemfigus vulgaris — suprabazal akantoliz va shilliq pardalar zararlanishi bilan pemfigusning og'ir shakli.
Pemfigus foliaceus — subkorneal akantoliz bilan yuza shakl.
Seboreyik pemfigus (pemphigus erythematosus) — pemfigus foliaceusning klinik varianti.
Vegetatsiyalanuvchi pemfigus — pemfigus vulgarisning giperplastik varianti.

Paraneoplastik pemfigus — o'smalar bilan assotsiatsiyalangan og'ir autoimmun shakl.
Bulloz pemfigoid — taranglashgan pufaklar bilan subepidermal autoimmun dermatoz.
Gestatsion pemfigoid — homiladorlik bilan assotsiatsiyalangan pemfigoid varianti.
Chiziqli IgA-dermatoz — IgA ning chiziqli cho'kishi bilan subepidermal dermatoz.
Dyuring gerpetiform dermatiti — glyuten enteropatiyasi bilan assotsiatsiyalangan immunokompleks dermatoz.
Tug'ma bulloz epidermoliz — terining tuzilma oqsillari nuqsonlari bilan irsiy kasalliklar guruhi.
Stivens–Jonson sindromi (SJS) — og'ir toksik-allergik epidermal nekroz.
Toksik epidermal nekroliz (TEN) — terining dorivor zararlanishining eng og'ir shakli.
V. Diagnostika
To'g'ridan-to'g'ri immunoflyuoressensiya (PIF) — to'qima immun depozitlarini aniqlash usuli.
Bilvosita immunoflyuoressensiya — aylanib yuruvchi antitanachalarni aniqlash usuli.
Immunofermentli tahlil (IFA) — autoantitanachalarni aniqlashning miqdoriy usuli.
Tsank hujayralari — sitologik tekshiruvда akantolitik hujayralar.
Nikolskiy simptomi — yon mexanik ta'sirда epidermisning ajralishi.
Asbo–Ganzen simptomi — pufak qopqog'iga bosilganда pufakning tarqalishi.
Perilezional biopsiya — o'choqdan 3–5 mm masofada material olish.
VI. Terapiya
Glyukokortikosteroidlar (GKS) — pemfigusда birinchi qator preparatlar.
Induksion terapiya — kasallik nazoratiga erishishga qaratilgan davolashning boshlang'ich bosqichi.
Konsolidatsiya — GKS dozasini bosqichma-bosqich pasaytirish bosqichi.
Qo'llab-quvvatlovchi terapiya — retsidivning oldini olish uchun minimal samarali dozani qo'llash.
Steroidga bog'liqlik — GKS dozasini retsidivsiz pasaytirishning imkonsizligi.
Azatioprin — purinlar sintezini ingibirlaydigan immunosupressiv preparat.
Mikofenolat mofetil — limfotsitlar proliferatsiyasining selektiv ingibitori.
Rituksimab — B-hujayralar depletsiyasini chaqiradigan CD20 ga monoklonal antitana.

Biologik terapiya — immun javobning muayyan bo'g'inlariga qaratilgan nishonli davolash.
Steroid tejovchi terapiya — gormonlarning kumulyativ dozasini pasaytirish uchun GKS ni immunosupressorlar bilan kombinatsiyalash.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Eshboev E. X., Tashkenbayeva U. A. Dermatovenerologiya : darslik. — Toshkent, 2019.
2. Бутов Ю. С., Потекаев Н. Н. и др. Руководство по дерматовенерологии. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017.
3. Bolognia J. L., Schaffer J. V., Cerroni L. Dermatology : in 2 vols. Vol. 1. — 5th ed. — Philadelphia : Elsevier, 2024.
4. Habif T. P. Clinical Dermatology : a color guide to diagnosis and therapy. — 6th ed. — Philadelphia : Elsevier, 2016.
5. Г.А. Исмаилова. Дерматовенерология- Ўқув қўлланма.-2022., Тошкент.
6. Олисова О.Ю., Кожные и венерические болезни. Учебник. - Москва. —Практическая медицина. 2015г.
7. Бутов Ю. С., Скрипкин Ю. К., Иванов О. Л. и др. Дерматовенерология : национальное руководство : краткое издание / под ред. Ю. С. Бутова, Ю. К. Скрипкина, О. Л. Иванова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 896 с.
8. James W. D., Elston D. M., Treat J. R., Rosenbach M. A., Neuhaus I. M. Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. — 14th ed. — Philadelphia : Elsevier, 2020.
9. Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Абрамова Т.В. Дифференциальная диагностика пузырных дерматозов // Вестник дерматологии и венерологии. - 2016. - Т. 92. - №6. - С. 43-56. doi: 10.25208/0042-4609-2016-92-6-43-56
10. Amber KT, Murrell DF, Schmidt E, Joly P, Borradori L. Autoimmune Subepidermal Bullous Diseases of the Skin and Mucosae: Clinical Features, Diagnosis, and Management. Clin Rev Allergy Immunol. 2018 Feb;54(1):26-51. doi: 10.1007/s12016-017-8633-4.
11. Ben Lagha I, Ashack K, Khachemoune A. Hailey-Hailey Disease: An Update Review with a Focus on Treatment Data. Am J Clin Dermatol. 2020 Feb;21(1):49-68. doi: 10.1007/s40257-019-00477-z.
12. Chanal J, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Duong TA, Thomas M, Valeyrie-Allanore L, Lebrun-Vignes B, André C, Roujeau JC, Chosidow O, Wolkenstein P. Linear IgA bullous dermatosis: comparison between the drug-induced and spontaneous forms. Br J Dermatol. 2015 Nov;169(5):1041-8. doi: 10.1111/bjd.12488.
13. Chen H. Epidermolysis bullosa. In: *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling.* 2nd ed. New York: Springer; 2016. doi:10.1007/978-1-4939-2401-1_81
14. Chikin VV, Znamenskaya LF, Nefedova MA, Charikov VA. Epidermolysis bullosa acquisita. Vestn Dermatol Venerol. 2015;91(3):109–118. doi: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-109-118.
15. Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med.* 2015 Jul 18;369(3):255–263. doi:10.1056/NEJMcp1302674

16. Contestable JJ, Edhegard KD, Meyerle JH. Bullous systemic lupus erythematosus: a review and update to diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol. 2015 Dec;15(6):517-24. doi: 10.1007/s40257-014-0098-0
17. Daniel B.S., Murrell D.F. Review of autoimmune blistering diseases: Pemphigoid diseases // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. — 2019. — Vol. 33, Suppl. 6. — P. 168–174.
18. Das S. Erythema Multiforme Associated with Herpetic Pharyngitis. Turk Arch Otorhinolaryngol. 2019 Jun;57(2):109-110. doi: 10.5152/tao.2019.4309.
19. Eming R, Sticherling M, Hofmann SC, Hunzelmann N, Kern JS, Kramer H, Pfeiffer C, Schuster V, Zillikens D, Goebeler M, Hertl M, Nast A, Orzechowski HD, Sárdy M, Schmidt E, Sitaru C, Sporbeck B, Worm M. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. J Dtsch Dermatol Ges. 2015 Aug;13(8):833-44. doi: 10.1111/ddg.12606.
20. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, Heagerty A, Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, Marinkovich MP, Martinez AE, McGrath JA, Mellerio JE, Moss C, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Woodley D, Zambruno G. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol. 2014 Jun;70(6):1103-26. doi: 10.1016/j.jaad.2015.01.903.
21. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, Grose C, Hambleton S, Kennedy PG, Oxman MN, Seward JF, Yamanishi K. Varicella zoster virus infection. Nat Rev Dis Primers. 2015 Jul 2;1:15016. doi: 10.1038/nrdp.2015.16.
22. Görög A, Antiga E, Caproni M, Cianchini G, De D, Dmochowski M, Dolinsek J, Drenovska K, Feliciani C, Hervonen K, Lakos Jukic I, Kinyó Á, Koltai T, Korponay-Szabó I, Marzano AV, Patsatsi A, Rose C, Salmi T, Schmidt E, Setterfield J, Shahid M, Sitaru C, Uzun S, Valitutti F, Vassileva S, Yayli S, Sárdy M. S2k guidelines (consensus statement) for diagnosis and therapy of dermatitis herpetiformis initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Jun;35(6):1251-1277. doi: 10.1111/jdv.17183.
23. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, Fine JD, Heagerty A, Hovnanian A, Marinkovich MP, Martinez AE, McGrath JA, Moss C, Murrell DF, Palisson F, Schwieger-Briel A, Sprecher E, Tamai K, Uitto J, Woodley DT, Zambruno G, Mellerio JE. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. Br J Dermatol. 2020 Oct;183(4):614-627. doi: 10.1111/bjd.18921.
24. Has C, Nyström A. Epidermal Basement Membrane in Health and Disease. Curr Top Membr. 2015;76:117-70. doi: 10.1016/bs.ctm.2015.05.003.
25. Hashimoto T, Qian H, Ishii N, Nakama T, Tateishi C, Tsuruta D, Li X. Classification and Antigen Molecules of Autoimmune Bullous Diseases.

Biomolecules. 2023 Apr 20;13(4):703. doi: 10.3390/biom13040703.
26. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. Autoimmun Rev. 2014 Apr-May;13(4-5):477-81. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.011.
27. King RW. Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) treatment & management. Medscape. Updated November 3, 2022. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/788199-treatment
28. Kridin, K. and Schmidt, E. (2021) Epidemiology of Pemphigus. JID Innovations, 1, Article 100004. https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2021.100004
29. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Elsevier; 2021. Раздел: Cell injury and cell death.
30. Mathur M, Paudel S, Bhattarai N, Karki S, Regmi S. Hailey-Hailey Disease: An Updated Review With a Focus on Therapeutic Mechanisms. Health Sci Rep. 2025 Jul 14;8(7):e71061. doi: 10.1002/hsr2.71061.
31. Miyamoto D, Gordilho JO, Santi CG, Porro AM. Epidermolysis bullosa acquisita. An Bras Dermatol. 2022 Jul-Aug;97(4):409-423. doi: 10.1016/j.abd.2021.09.010.
32. Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. Semin Cutan Med Surg. 2015 Mar;33(1):10-6. doi: 10.12788/j.sder.0058.
33. Myers EL, Culton DA. A Narrative Review of Pemphigoid Diseases: Bridging Associations, Comorbidities, and Management. Dermatol Ther (Heidelb). 2025 Jul;15(7):1755-1770. doi: 10.1007/s13555-025-01444-9.
34. Owen CE, Jones JM. Recognition and Management of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions (Including Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis). Med Clin North Am. 2021 Jul;105(4):577-597. doi: 10.1016/j.mcna.2021.04.001.
35. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. Allergy. 2019 Aug;74(8):1457-1471. doi: 10.1111/all.13765.
36. Reunala T, Hervonen K, Salmi T. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis and Management. Am J Clin Dermatol. 2021 May;22(3):329-338. doi: 10.1007/s40257-020-00584-2.
37. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K. Dermatitis herpetiformis: pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet. Acta Derm Venereol. 2015 Nov;95(8):917-22. doi: 10.2340/00015555-2162.
38. Saleh HM, Ross A, Sathe NC. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome. [Updated 2025 Jun 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
39. Salmi TT. Dermatitis herpetiformis. Clin Exp Dermatol. 2019 Oct;44(7):728-731. doi: 10.1111/ced.13992.
40. Schmieder SJ, Sathe NC, Rosario-Collazo JA. Darier Disease.

[Updated 2023 Nov 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519557/

41. Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures. Adv Ther. 2017 Jun;34(6):1235-1244. doi: 10.1007/s12325-017-0530-y.

42. Shinkuma S. Dystrophic epidermolysis bullosa: a review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015 May 26;8:275-84. doi: 10.2147/CCID.S54681.

43. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. Lancet. 2015 Jan 26;381(9863):320-32. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61140-4.

44. Sondhi M, Vashist S, Mahajan VK. Darier's Disease - Response to Oral Vitamin A: Report of a Case and Brief Review. Indian Dermatol Online J. 2020 Jan 13;11(1):72-78. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_85_19.

45. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections. Clin Infect Dis. 2015.

46. Trayes KP, Love G, Studdiford JS. Erythema Multiforme: Recognition and Management. Am Fam Physician. 2019 Jul 15;100(2):82-88.

47. Walko G, Castañón MJ, Wiche G. Molecular architecture and function of the hemidesmosome. Cell Tissue Res. 2015 Jun;360(3):529-44. doi: 10.1007/s00441-015-2216-6.