

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ВА КОСМЕТОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ТОИРОВ БОБУР АКБАРОВИЧ

**КЕЛОИД ЧАНДИҚЛАРИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК
МЕХАНИЗМЛАРИ, УЛАРНИ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Тоиров Бобур Акбарович

Келоид чандикларининг патогенетик механизмлари,
уларни комплекс даволашни такомиллаштириш 3

Тоиров Бобур Акбарович

Патогенетические механизмы развития келоидных
рубцов, совершенствование их комплексного лечения 23

Toirov Bobur Akbarovich

Pathogenetic mechanisms of keloid scars, improvement
of their complex treatment 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 46

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ВА КОСМЕТОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ТОИРОВ БОБУР АКБАРОВИЧ

**КЕЛОИД ЧАНДИҚЛАРИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК
МЕХАНИЗМЛАРИ, УЛАРНИ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Tib484 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифанинг www.tashpmi.uz ва «ZiyoNet» ахборот таълим тармоғининг www.ziynet.uz манзилларига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Сабилов Улуғбек Юсупханович
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Хайтов Кахрамон Нажмитдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Гильдиева Маргарита Сабировна
биология фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация химояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти хузуридаги DSc.27.06.2017. Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871)262-33-14.

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В.Алимов

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

Э.А.Шамансурова

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

Д.И.Ахмедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунё аҳолиси орасида умумий касалликларнинг ичида тери касалликлари энг асосий касалликлардан бири ҳисобланади. Сўнгги йилларда ишлаб чиқаришнинг жадал суратлар билан ошиши, атроф-муҳит ва экологик зарарли омилларнинг инсон организмига таъсирида иммун тизим фаолиятининг пасайиши, тери касалликларининг шаклланиши ҳамда уларнинг кўпайишига сабаб бўлмоқда. Хуснбузардан кейинги келоид чандиқлар тез-тез учровчи тери касалликлари сирасига кириб, жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, дунёда «...ҳар йили 50 миллиондан ортиқ турли хил жароҳатлар, 100 миллиондан ортиқ турли йўналишдаги жаррохлик амалиётлари бажарилиб, улардан 100 миллионга яқин беморларда келоид чандиқлар...»¹ билан жабрланишлар қайт қилинган. Касаллик кўпроқ кўкрак ва елка соҳасида кенг тарқалиб, инсонларнинг асаб-руҳий тизимига салбий таъсир кўрсатиши, хуснбузарларнинг асорати натижасида юзага келадиган келоид чандиқларни ташхислаш, самарали даволаш ва унинг олдини олиш зарурлигини тақоза қилади.

Жаҳонда хуснбузардан кейинги келоид чандиқларининг патогенетик механизмлари ва комплекс даволашнинг тизимини такомиллаштиришнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Хуснбузар ривожланишига олиб келувчи эндоген ва экзоген омилларнинг патогенетик хусусиятларини, келоид чандиқли беморларда интерлейкин генлари IL-6 гени G-174C ҳамда IL-1β генини C3953T аллели, келоид чандиқли беморларда трансформацияловчи ўсиш омили TGFβ1 гени Arg25Pro аллели ген полиморфизминини асослашдан иборат. Келоид чандиқли беморларда металлопротеиназининг тўқима ингибитори ва оксидатив зўриқиши, беморларда чандиқ биоптати морфологик текшируви, беморларни даволашда патогенетик асосланган даволаш усулини такомиллаштириш кабилар алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизматни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, турли юқумли ва юқумсиз тери касалликларини камайтириш тиббиёт ходимлари олдида турган долзарб муаммолардан биридир. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ мамлакатимизда «...хасталанган беморларга ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, аҳоли орасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш, ихтисослаштирилган тиббий ёрдам муассасалари моддий-техника базасини мустаҳкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини такомиллаштириш...»² вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларда ўсмирлар орасида хуснбузар ва унинг асорати натижасида юзага келадиган келоид чандиқларни ташхислаш ва даволашда замонавий

¹ Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг 2017 йилдаги ҳисоботлари

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони.

тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касалликларни камайтириш ҳамда беморлар ҳаёт сифатини ошириш имконини беради.

Мазкур диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947 сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чоратадбирлари тўғрисида»ги ва 2014 йил 1 августдаги ПҚ-2221-сонли «Ўзбекистонда оналар, болалар ва ўсмирлар соғлиғини муҳофаза қилиш бўйича 2014-2018 йилларга мўлжалланган Давлат дастури» Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижий муаллифлар томонидан тақдим этилган маълумотларга кўра ўртача 85% ўсмирлар ҳамда 25 ёшгача бўлган 45% шахслар турли оғирлик даражасидаги постакнедан азият чекади. Беморларнинг ушбу гуруҳи барча дерматологлар амбулатор қабулида бўлганларнинг 12% ини ташкил этади (Thiboutot D., Gollnick H.D. et al., 2009; Goldberg D.J., Berlin A., 2012; Morris-Jones R., 2014). Россия Федерациясида постакне билан касалланиш ушбу ёшда 65,0–93,3% бўлиб (Ахтямов С.Н., 2010; Олисова О.Ю., Вертиева Е.Ю., 2013; Кунгуров Н.В., Кохан М.М. ва ҳаммуалл., 2013), постакне симптомокомплексининг ривожланиши вулгар ҳуснбузарларнинг барча шакллари орасида 90–95% ҳолатда кузатилади (Tan J.K., Bourdès V. et al., 2017). Сўнгги йилларда етук ёшда, айнан 25–30 ёшда эркакларда 41,5% ҳамда аёлларда 58,0% ҳолатда дерматоз манифестациясига мойиллик постакне кечишининг муҳим хусусияти бўлиб ҳисобланади (Rivera A.E., 2008). Касалликнинг клиник манзараси яллиғланиш ва яллиғланишга қарши элементларни бирлаштирувчи аралаш шакллар билан тақдим этилган (60%), улар стандарт терапияга торпидлиги билан бир-биридан фарқ қилади (Goldberg D.J., Berlin A., 2012; Dreno B., Layton A. et al., 2013). Вулгар ҳуснбузарларни даволашнинг стандарт баённомалари постакне симптомокомплексининг асосий кўриниши ҳисобланган патологик чандиклашиш (келоид) жараёнига таъсир кўрсатиш мақсадида махсус препаратлар тайинланишини кўзда тутмайди (Nast A., Dreno B. et al., 2012; Снарская Е.С., Кряжева С.С., 2010; Толстая А.И., 2013). Шу тариқа постакне белгилари асосий ифодаси сифатида даволашнинг эрта босқичларидаёқ патологик чандикланиш ривожланишининг олдини олувчи препаратларнинг қўшилиши мақсадга мувофиқ ҳисобланади.

Ўзбекистонда ўсмирлар орасида атопик дерматит ва хуснбузар каби касалликларни ташхислаш ва самарали даволаш тизими ишлаб чиқилган (Ш.З.Мавлянова, 2016); Витилиго патогенезида генетик ва метаболик бузилишлар ва уларни коррекциялаш усуллари ишлаб чиқилган (Б.Т.Саатов, 2018). Бироқ хуснбузар асоратидан кейинги келоид чандикларнинг даволаш тизими ўрганилмаган.

Касалликнинг шакли ва оғирлиги, қўлланилаётган давога турлича ёндашишдан келиб чиққан ҳолда ушбу омилларнинг қиёсий хусусиятларига бағишланган тадқиқотлар деярли йўқ. Республикамизда келоид чандиғи муаммосининг юқорида тилга олинган жиҳатлари бўйича тадқиқотлар ҳозирги кунгача ўтказилмаган. Ушбу ҳолат ҳамда тери дегенератив зарарланишининг ривожланиши муаммоси борасидаги маълумотларга асосланган ушбу тадқиқот иши амалий муаммоларни ҳал этишга қаратилган бўлиб, молекуляр-генетик даражада фибробластлар функциясини ўрганиш, бу ишни ўтказишга асос бўлиб хизмат қилади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС 15.19.1 «Фибробластлар регуляциясининг молекуляр-генетик омиллар асосида коллаген ўзгариши билан кечувчи дерматозларни янгича прогнозлаш ва дифференциал даволаш усуллари ишлаб чиқиш» (2015–2017) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади келоид чандиклар ривожланишининг патогенетик механизмлари асосида комплекс даволашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

келоид чандикли беморларда интерлейкин генлари (IL–6 гени G–174C ҳамда IL–1 β генини C3953T аллели) полиморфизми ҳолатини баҳолаш;

келоид чандикли беморларда трансформацияловчи ўсиш омили (TGF β 1 гени Arg25Pro аллели) гени полиморфизми ҳолатини баҳолаш;

келоид чандикли беморларда металлопротеиназанинг тўқима ингибитори (TIMP1) ва оксидатив зўриқиш ҳолатини баҳолаш;

келоид чандикли беморларда чандик биоптати морфологик текширувини таҳлил қилиш;

келоид чандикли беморларни даволашда патогенетик асосланган даволаш тизимини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказига мурожаат қилган 104 нафар келоид чандиклар билан хасталанган беморлар олинди. Назорат гуруҳини 30 нафар соғлом пациентлар ташкил этган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб келоид чандиклар билан хасталанган беморлар ҳамда соғлом инсонларнинг вена қони ва зардоби материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, функционал, биокимёвий, иммунологик, молекуляр-генетик, морфологик, статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

келоид чандиқлар билан хасталанган беморларда $IL-6$ гени (G-174C) полиморфизмининг C/C гомозиготаси ҳамда $TGF\beta 1$ гени (Arg25Pro) полиморфизмининг Pro/Pro гомозиготаси учрашини назорат гуруҳига қараганда яққол намоён бўлиши хуснбузар ўрнида патологик коллаген ривожланиш хавфи исботланган;

келоид чандиқ билан хасталанган беморларда металлопротеиназа тўқима ингибитори концентрациясининг ишончли ошиши ва матрикс металлопротеиназа синтезининг пасайишига жавобан хуснбузардан кейин келоид чандиқлар шаклланиши исботланган;

келоид чандиқли беморларда супероксиддисмутазининг ишончли пасайиши беморлар организмида оксидатив зўриқиши ҳисобига жавобан антиоксидант тизимнинг ушбу бўғими мобилизацияси юзага келиши асосланган;

келоид чандиқлар билан оғриган беморларда ўтказилган генетик ва иммунофермент таҳлиллар асосида касалликни ривожланиш хусусиятлари аниқланган, ҳамда патогенетик асосланган комплекс терапевтик даволаш тизими такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

касаллик кечишини молекуляр-генетик таҳлиллар асосида олдиндан тахмин қилишда $TGF\beta 1$ гени Arg25Pro аллели Pro/Pro гомозиготаси генотипи ўрни баҳоланган;

вулгар хуснбузарни даволашда яллиғланишга қарши профилактикани ўз вақтида ўтказиш зарурлиги тавсия этилган;

келоид чандиқланишга мойиллиги бўлган беморларда касалликнинг олдини олишига қартилган генетик тадқиқотлар тавсия қилинган;

касалликни ташхислаш ва замонавий комплекс даволаш тизими ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, функционал, биокимёвий, иммунологик, молекуляр-генетик, морфологик, статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, келоид чандиқларининг патогенетик механизмлари, уларни комплекс даволашни такомиллаштириш бўйича олиб бориш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти келоид чандиқлар ривожланишида $IL-1\beta$ гени C3953T аллели, $IL-6$ гени G174C аллели, ҳамда $TGF\beta 1$ гени Arg25Pro аллели полиморфизмининг роли ҳақидаги тасавурларни кенгайтиришга хизмат

қилади. Келоид чандиқлари бўлган беморларда матрикс металлопротеиназ ва супероксиддисмутаза миқдорининг паст кўрсаткичлари ҳужайрадан ташқари матрикс бириктирувчи тўқимасини бузувчи, коллаген бузилиши ва кислороднинг фаол шакли концентрациясининг ошишига олиб келувчи, шунингдек, бириктирувчи тўқима фибробластлари функциясини издан чиқарувчи металлопротеиназа тўқима ингибитори фаоллигининг ошиши ва оксидатив зўриқиш фаоллиги даражасининг камайтиришга хизмат қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти такомиллаштирилган комплекс даволаш тўқималарнинг физиологик эпителизацияси ҳамда патологик чандиқланишнинг олдини олиш ва бошқа постакне симптомкомплексларининг пайдо бўлиши, шунингдек, аллақачон шаклланган патологик чандиқлар элементларини коррекциялашга ёрдамлашиши, даволаш самарадорлигини ошириши ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Келоид чандиқларининг патогенетик механизмлари, уларни комплекс даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Келоид чандиқларни ташхислаш ва даволашга замонавий ёндошув» услубий қўлланма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 29 октябрдаги 8н-д/227-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма хусунбузардан кейинги тери юз соҳасида юзага келадиган чандиқларни ташхислаш ва самарали даволаш тизимини такомиллаштириш имконини берган;

келоид чандиқларининг патогенетик механизмлари, уларни комплекс даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази, шунингдек, Самарқанд ҳамда Тошкент вилоятлари тери-таносил диспансерлари клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 8 январдаги №8н-з/2-сонли маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши тиббий ёрдам сифатини оширади, шунингдек, ташхислаш ва даволашнинг янги услубларни қўллаш орқали келоид чандиқлари бўлган беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ҳамда беморларнинг амбулатор шароитда даволаниш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий самарадорликни ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 1 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 119 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Келоид чандиқларнинг ривожланиш патогенези, клиник кечиши ва даволашнинг замонавий талқини»** деб номланган биринчи бобда маҳаллий ва хорижий адабиётлар асосида келоид чандиғи касаллиги муаммосининг ҳозирги ҳолати бўйича адабиётлар шарҳи берилган. Келоид чандиғининг этиологияси ва патогенези, кўзгатувчи омиллари ва касалликнинг ривожланиш механизми тўғрисида тўлиқ илмий-амалий маълумотлар таҳлил қилинган ҳолда келтирилган. Тавсия этилаётган даволаш усуллари, уларнинг натижалари, афзалликлари ва камчиликлари баён этилган. Кейинги текширувларни талаб қилувчи, мунозарали саволлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Келоид чандиқларнинг ривожланишини ташхислаш ва даволашнинг материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобда клиник материалнинг умумий тавсифи, келоид чандиғи касаллигининг клиник кечиши ва келоид чандиғи билан оғриган беморларда даволашнинг самарадорлик мезонлари ҳамда лаборатория тадқиқот усуллари ўз ичига олган тадқиқот материаллари келтирилган.

Тадқиқотда текширилган барча 104 нафар келоид чандиқли беморлар даволаш усулига кўра 2 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳни келоид чандиқлари бўлган ҳамда анъанавий терапия орқали даволанган 56 нафар (53,8%) бемор ташкил этди; 2-гуруҳни эса комплекс даво билан даволанган келоид чандиқли 48 нафар (46,2%) бемор ташкил этди.

Беморлар жинсига кўра тақсимланганда аёлларга қараганда эркаклар кўпроқ касалланиши аниқланди. Келоид чандиқли беморларнинг ёш бўйича тақсимланиш таҳлили 21–30 ёшдаги беморлар устунлигини кўрсатди.

Тадқиқот бажарилиши давомида клиник, молекуляр-генетик, иммунологик, биокимёвий текширувлар қўлланилди.

Молекуляр-генетик тадқиқотлар келоид чандиқли беморлар ҳамда шартли соғлом донорларда интерлейкин – 6 (IL–6) гени G–174C аллели ва интерлейкин – 1β гени (IL–1β) C3953T аллели ҳамда TGFβ1 гени Arg25Pro аллелининг полиморфизми текширилди.

Металлопротеиназа тўқима ингибитори (TIMP1) ва супероксиддисмутаза (СОД) концентрациясини тадқиқ этиш «Humareader Single» аппаратида автоматлаштирилган иммунофермент усулида амалга оширилди.

«Ҳаёт сифатининг дерматологик индекси» (ХСДИ) сўровномаси бўйича ҳаёт сифатини баҳолаш ҳамда постакне симптомкомплекси оғирлик даражаси ва

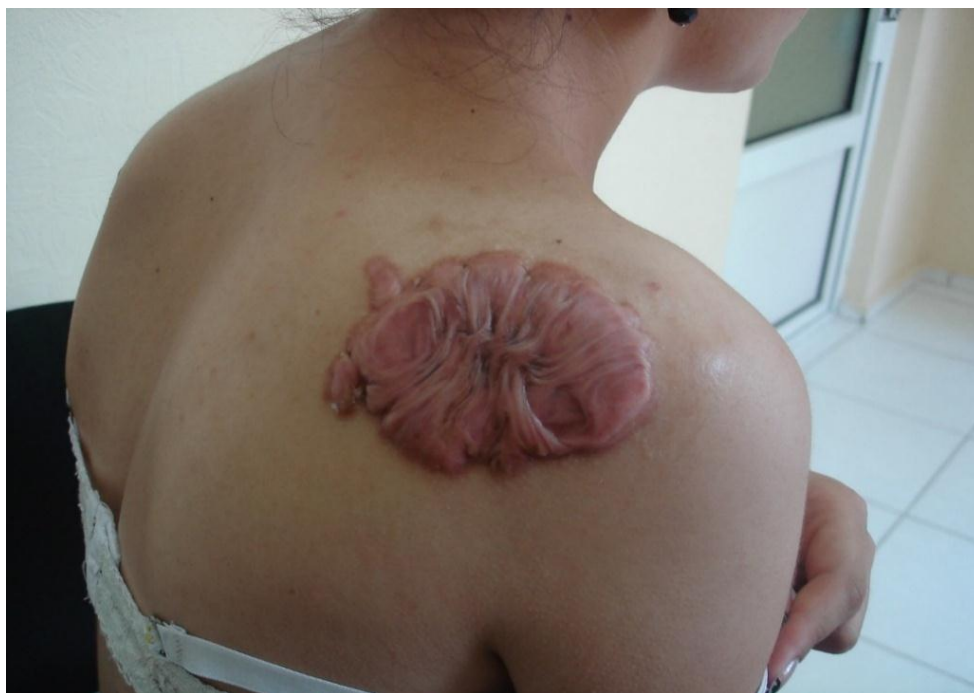
Goodman G.J. va Baron J.A. (2006) халқаро таснифлаш шкаласи бўйича текширишлар олиб борилди.

Морфологик тадқиқотларни амалга ошириш учун биоптатлар кесиклари Ван–Гизон бўйича гематоксилин ва эозин билан толуидин кўкида бўялди. Микроскопик тадқиқотлар «Leitz Biomed» (Германия) фирмасининг «Leica» ёруғлик микроскопи ёрдамида х100 ва х400 марта катталаштирилиб амалга оширилди.

Даволашдан кейин бир ой ўтгач, «Ҳаёт сифатининг дерматологик индекси» (ХСДИ) кўрсаткичи бўйича беморларнинг психоэмоционал статуси ўрганилди. Постакне симптомкомплекси элементларига нисбатан терапевтик самарадорликнинг долзарблигини баҳолаш (ТСДБ) асосида ўтказилган даволаш самарадорлиги баҳоланди.

Тадқиқот давомида олинган маълумотларга Pentium – IV шахсий компютерида Microsoft Office Excel – 2012 дастурий пакети ёрдамида ички статистика функцияларидан фойдаланиб статистик ишлов берилди.

Диссертациянинг **«Келоид чандиқлар ривожланишининг рағбатлантирувчи омиллари ва патогенетик механизмлари»** деб номланган учинчи бобида 104 нафар беморнинг клиник ҳолати ҳамда уларнинг клиник тавсифига тўхталиб ўтилган. Келоид чандиқлар энг кўп кўкрак (1 гуруҳ – 55,4% ва 2 гуруҳ – 58,3%, $\chi^2=0,09$, $P>0,05$), кўкрак, елка ва орқа (1 гуруҳ – 21,4% ва 2 гуруҳ – 29,2%, $\chi^2=0,83$, $P>0,05$) соҳасида кузатилган. 3.1- ва 3.2-жадвалларда гуруҳлар кўрсаткичлари ўртасида ишончли фарқ кузатилмаган, бу гуруҳлар ёш ва чандиқлар локализацияси бўйича таққосланиши мумкинлиги билан боғлиқ. Бу комплекс даволаш таъсирини адекват баҳолай олишлари учун қилинган. Клиник-анамнестик маълумотлар кўрсатишича, 104 нафар (100,0%) беморда чандиқларнинг пайдо бўлиши ҳуснбузар касаллиги фониде кечган.



1-расм. Келоид чандиқ кўкрак ва елка соҳасида жойлашган.
З.Н. исмли бемор, 1998 йилда туғилган.

Клиник ёш келоидлар (3 ойдан 5 йилгача) силлиқ, ялтироқ юзали, қизил рангли бўлади, фаол ривожланади. Эскирган келоидлар (5 йилдан кўпроқ) нотекис, буришган юзали, анча оқиш бўёқли бўлади ва деярли ривожланмайди. 10% беморларда шикастланиш соҳасида оғриқ, юқори сезувчанлик, қичишиш, ачишиш кузатилди. Келоид чандиқлар ўзининг ривожланиш жараёнида ривожланишнинг бир нечта босқичларидан ўтади:

эпителизация – тери қопламасининг шикастланган қисми қалинлашувчи ва дағаллашувчи эпителиал хужайралар қатлами билан қопланиб таранглашади; бўртиш – келоид аста-секин қизил ёки кўкимтир рангга кириб, оғриқли бўлиб бўртиш ва ўсишни бошлайди; қалинлашиш – келоид чандиқ сезиларли қалинлашади ва ўзига хос ташқи кўринишга эга бўлади;

юмшаш – чандиқ оқаради, ҳаракатланадиган, юмшоқ ва умуман оғриқсиз бўлади.

Молекуляр-генетик тадқиқотни амалга ошириш давомида келоид чандиқли 14 ёшдан 50 ёшгача бўлган 20 нафар бемор текширувдан ўтказилди. Назорат гуруҳи амалий соғлом ўзбек миллатига мансуб, ёши ва жинси бўйича асосий гуруҳ билан таққосланадиган 25 нафар донорлардан ташкил топган. Текширувдан ўтганларнинг барчаси доимий равишда Ўзбекистон ҳудудида истиқомат қилган ва ўзаро қариндошлик алоқалари бўлмаган. IL–6 гени G–174C аллели полиморфизмининг генетик вариантлари тақсимланиши такрорланишини аниқлаш мақсадида нисбатан соғлом донорлар ва келоидли беморлар ўртасида молекуляр таҳлил ўтказилди. 20 нафар беморда ва 25 нафар шартли соғлом донорда IL–6 (G–174C) генининг G аллели мос ҳолда 85% ва 96% ҳолатда аниқланди (1-жадвал). IL–6 (G–174C) генининг C аллели мос ҳолда 15% ва 4% ҳолатда қайд этилди. Келоид чандиқли беморларда IL–6 (G–174C) гени полиморфизмининг аллел ва генотиплари тақсимланиш хусусиятлари баҳоланганда текширилган беморлар ўртасида аллел ва генотиплар учраш частотаси ишончсиз характерга эгаллиги аниқланди. IL–6 (G–174C) полиморфизми генотиплари частотасининг қиёсий таҳлилида текширилган гуруҳларда G/G (75% беморлар ва 92% соғломлар) ва фақат беморлар ўртасида C/C (5%) гомозиготали генотипларини учраши аҳамиятли бўлди. IL–6 (G–174C) генининг G/C гетерозиготали генотипи беморлар гуруҳида ҳам (20%), назорат гуруҳида ҳам (8%) кузатилди.

1-жадвал

IL–6 гени G–174C полиморфизмининг аллел ва генотиплари тақсимланиш частотаси

Гуруҳ	n	Аллеллар частотаси				Генотиплар тақсимланиш частотаси					
		G		C		G/G		G/C		C/C	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Асосий гуруҳ	20	34	85,0	6	15,0	15	75,0	4	20,0	1	5,0
Назорат гуруҳи	25	48	96,0	2	4,0	23	92,0	2	8,0	0	0,0
Аллеллар: Генотиплар:	$\chi^2=3,3$; P=0,06; OR=4,235; 95% CI 0,8058, 22,26 G/G: $\chi^2=2,2$; P=0,1; OR=0,3; 95% CI 0,65, 22,3 G/C +CC: $\chi^2=2,4$; P=0,1; OR=3,833; 95% CI 0,6569, 22,37										

IL-1 β генининг (С3953Т) полиморфизми аллел ва генотиплари вариантлари тақсимланиш хусусиятлари таҳлил қилинганда, беморлар ва назорат гуруҳидагилар ўртасида «С» аллели мос ҳолда 87,5% ва 94,0% ҳолатда қайд этилди. IL-1 β (С3953Т) генининг «Т» аллели мос ҳолда 12,5% (беморлар орасида) ва 6% (назорат гуруҳидаги шахслар орасида) ҳолатда кузатилди (2-жадвал).

2-жадвал

IL-1 β (С3953Т) полиморфизмининг аллел ва генотиплари тақсимланиш частотаси

Гуруҳ	n	Аллеллар частотаси				Генотиплар тақсимланиш частотаси					
		С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Асосий гуруҳ	20	35	87,5	5	12,5	15	75,0	5	25,0	0	0,0
Назорат гуруҳи	25	47	94,0	3	6,0	22	88,0	3	12,0	0	0
Аллеллар: Генотиплар:	$\chi^2=1,3$; P=0,3; OR=2,24; 95% CI 0,5011, 9,997 С/С: $\chi^2=1,2$; P=0,2; OR=0,4; 95% 0,50, 11,8 С/Т: $\chi^2=1,3$; P=0,3; OR=2,4; 95% CI 0,5062, 11,8										

Келоид чандиқли беморларда IL-1 β (С3953Т) полиморфизми аллел ва генотиплари вариантлари тақсимланиш хусусиятлари баҳоланганда бемор эркак ва аёллар ўртасида аллел ва генотиплар учраш частотаси ишончсиз характерга эгаллиги аниқланди.

Шу тарика интерлейкин генларининг полиморфизми тақсимланиши таҳлили натижасида қуйидагилар белгиланди:

– IL-1 β ва IL-6 генлари аллелларининг тақсимланиш частотаси кутилаётган Харди-Вайнберг тенглиги қонуниятига мувофиқ келди (P>0,05); текширилган беморлар генотипи орасида IL-1 β гени С3953Т полиморфизми генотиплари ва нофункционал аллеллар мос ҳолда назорат гуруҳидаги шахслардаги 6,0% ва 12,0% билан таққосланганда коллаген ремоделланиш билан бирга кечувчи касалликлар пайдо бўлиш хавфи 2 каррадан кўпроқ ошиши билан 12,5% ва 25,0% кузатилди. Шу билан бирга бу фарқ статистик аҳамиятсиз бўлди ($\chi^2=1,3$; P=0,3; OR=2,4; 95% CI 0,062, 11,8); С/С аллели бўйича гемозиготали генотип, аксинча, бундай ҳолатларга нисбатан протектив ҳисобланди ($\chi^2=1,2$; P=0,2; OR=0,4; 95% 0,50, 11,8). Бироқ унинг частотаси келоид чандиқлари бўлган бу гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан (88,0%) статистик аҳамиятсиз паст бўлди (75,0%); тахминий маълумотларга қараганда ушбу маркёрлар касаллик ривожланиш хавфи омиллари ҳисобланади, айниқса, бу IL-6 гени G-174C полиморфизмининг гомозиготали генотипида яққол ифодаланади ҳамда келоид чандиқли беморларда функционал нофаол аллеллар учраш частотаси назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли юқори (мос ҳолда 6% ва 25,0% қарши 4,0% ва 8,0% га) бўлади.

Патологик чандиқлар пайдо бўлишида ўсиш омилларининг таъсири исботланди. Трансформацияловчи β ўсиш омилига асосий ўрин ажаратилади (transforming growth factor β , TGF- β). TGF β 1 бу – хужайра ўсиши, яллиғланиш,

пролиферация ва дифференцировка, хужайрадан ташқари матрицали бирикма ва апоптозда муҳим модулятор ҳисобланган мультитипотент цитокин ҳисобланади. Тадқиқот давомида 20 нафар бемор ва 37 нафар шартли соғлом донорларда TGFβ1 гени Arg25Pro полиморфизмининг аллел ва генотиплари тақсимланиши текширилди (3-жадвал).

3-жадвал

Arg25Pro ген TGFβ1 гени полиморфизми аллел ва генотипларининг беморлар гуруҳида тақсимланиш сони

Гуруҳ	n	Аллеллар сони				Генотипларнинг тақсимланиш сони					
		Arg		Pro		Arg25 Arg		Arg25Pro		Pro 25Pro	
		n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Асосий гуруҳ	20	28	70,0	12	30,0	12	60,0	4	20,0	4	20,0
Назорат гуруҳи	37	67	90,5	7	9,5	30	81,1	7	18,9	–	0

TGFβ1 генининг (Arg25Pro) Arg аллели мос равишда келоид чандикли беморларда 70% ҳолатда, назорат гуруҳида 90,5% ҳолатда учради. Pro аллели асосий гуруҳда (30,0%) назорат гуруҳига (9,5%) қараганда ишончли ошганлиги қайд этилди. TGFβ1 генининг генотиплари тақсимланиши таҳлил қилинганда ArgArg гомозигот генотипи мос равишда ҳар иккала гуруҳда қайд этилди (асосий гуруҳда – 60%, назорат гуруҳида – 81,1%). ArgPro гетерозигота генотипи кўрсаткичлари эса мос ҳолда ҳар иккала гуруҳда нисбатан тенг миқдорда учрашини кўриш мумкин. Аҳамиятли томони шундаки, патологик гомозигота генотип (ProPro) асосий гуруҳда (20,0%) назорат гуруҳига (0%) қараганда ишончли ошиши мумкин.

Ҳисобланган имкониятлар нисбати коэффицентига мувофиқ коллаген ремоделланиш ривожланишининг хавфи TGFβ1 Arg25Pro гени ProPro полиморфизми аллелларини ташувчи беморларда назорат гуруҳидаги шахсларга нисбатан ишончли ошди.

Келоид чандикли беморларда IL–6 гени G–174C полиморфизмининг C/C (5%) гомозигот сони назорат гуруҳига нисбатан (0%) юқори, G/C аллелини ташувчи пациентлар орасида (20%) назорат гуруҳига (8%) тез-тез такрорланиш кузатилди. Келоид чандикли беморларда (20%) TGFβ1 гени Arg25Pro полиморфизми Pro25Pro гомозиготаси тақсимланиши назорат гуруҳига (0%) нисбатан олганда яққол юқорилигини кўриш мумкин. Келоид чандикларида IL–6 гени G–174C полиморфизмининг C/C ҳамда TGFβ1 гени Arg25Pro полиморфизми ProPro гомозиготаси учрашининг патологик коллаген ремоделланиш хавфи мавжуд бўлиши мумкинлиги қайд этилди.

Келоид чандикли беморлар қонида TIMP1 металлопротеиназа тўқима ингибатори концентрациясини текшириш назорат гуруҳидаги аналогик кўрсаткичлар билан таққосланганда $5,3 \pm 0,18$ pg/ml ($P < 0,001$)га ишончли ошиши кузатилди (4-жадвал).

Келоид чандикли беморлар қонида TIMP1 ва СОД таркибининг аниқланиши

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=25)	Келоид чандиклар (n=28)
TIMP1 (pg/ml)	3,7±0,09	5,3±0,18***
СОД (pg/ml)	6,8±0,14	4,9±0,02**

Изоҳ: * – фарқлар назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан аҳамиятли (** – P<0,01, *** – P<0,001)

Келоид чандикларида TIMP1 миқдори 5,3±0,18 pg/ml (назорат 3,7±0,09 pg/ml) ишончли тарзда ошиши кузатилди, бу эса матрикс металлопротеиназасининг камайишини кўрсатади, бунинг натижасида чандик соҳасида патологик коллаген ўсмасининг катталаниши ва келоид ҳосил бўлишига олиб келган. Бемор организмида оксидатив зўриқиш ривожланишига АОТнинг жавоби бўлиб, келоид чандикли беморларда супероксиддисмутаза миқдорининг 4,9±0,02 pg/ml (назорат 6,8±0,14 pg/ml) ишончли камайиши кузатилди.

Шу тариқа келоид чандикли беморларда келоид чандиклар пайдо бўлиш сабабларига боғлиқ ҳолда TIMP1 металлопротеиназа тўқима ингибатори кўрсаткичлари ошиши аниқланган. Металлопротеиназа тўқима ингибатори юқори кўрсаткичлари, эҳтимол, хужайрадан ташқари матрикс бириктирувчи тўқималарини ремодилловчи матрикс металлпротеиназлар фаоллиги ўзгаришига олиб келади, бу шикастланган бириктирувчи тўқима фибробластлари ҳаётий фаолияти учун ноқулай муҳит яратиши ҳамда улар фаоллигининг кучайиши ва келоид ривожланишига олиб келиши билан тушунтирилади.

Диссертациянинг «**Келоид чандикларни комплекс даволаш ва унинг самарадорлигини баҳолаш**» деб номланган тўртинчи бобида келоид чандикларни даволаш самарадорлиги баҳоланган.

Тадқиқот давомида текширилган келоид чандикли беморлар даво усулига кўра икки гуруҳга бўлинди. Биринчи гуруҳ (солиштириш гуруҳи) 56 нафар бемордан ташкил топган бўлиб, улар анъанавий давони қабул қилдилар ва бу даво Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган дерматовенерологияда текшириш ва даволаш стандартлари асосида ўтказилди. Анъанавий даво усулига кўра чандик ичига кортикостероид дори воситаси киритилиши билан коллаген ишлаб чиқарилишини камайтиради, унинг парчаланишини бартараф этади, бунинг натижасида тўқималар қалинлашуви секинлашади. Келоид чандик тўлиқ текислангунга қадар ва ноқулайлик йўқолгунча 4–6 ҳафта интервал билан 10–40 мг/мл триамцинолон ацетонид инъекциялари давом эттирилиб, курс яқунланади. Кортикостероид дори воситаси эпидермисни қон билан таъминловчи коллагеназа синтезланадиган қатламга киритилади ва инъекциялар тери ости ёғ тўқимаси атрофиясига олиб келади.

Иккинчи гуруҳга 48 нафар бемор олиниб, такомиллаштирилган комплекс даво усули билан даволанди. Ушбу даво усули триамцинолон ацетонид дори воситасини пентоксифиллин билан бирга чандиқ ичига юбориш ва уни таблетка кўринишида давом эттириш ҳамда антибактериал даволашни ўз ичига олди.

Ушбу такомиллаштирилган комплекс даво усули чандиқ ичига киритиладиган кортикостероиднинг самарадорлигини ошириш ҳамда келоид чандиғи ривожланишидаги патогенезга таъсир қилиш мақсадида триамцинолон ацетонид кўринишидаги кортикостероидга пентоксифиллин дори воситасини бирга аралаштирилган ҳолда келоид чандиғи ичига юборишдан иборат. 4 ҳафтада бир марта триамцинолон ацетонид пентоксифиллин билан аралаштирилган ҳолда (2 га 1 нисбатда) ўчоқ ичига киритилди. Инъекцияларнинг умумий миқдори индивидуал тайинланди ва куйидаги кўринишда давом эттирилди: доксициклин 100 мг бир кунда 2 маҳал 1 таблеткадан 30 кун давомида; пентоксифиллин 100 мг бир кунда 2 маҳал 1 таблеткадан 30 кун давомида. Пентоксифиллин қатор самарадорликларга эга: фибрин иплари парчаланишига олиб келади (фибринолитик таъсир); чандиқ тўқимаси ўлчамларини камайтиради; ДНК фибробластлар фаоллиги тўхтатади (хужайра ташқариси матриксини ҳосил қилувчи бириктирувчи тўқима хужайралари, коллагеннинг бўлажак оксиллари ва эластин); яллиғланиш омиллари синтезини камайтиради (ўсма некрози омили, $IL-6$, $IL-1\beta$ ва бошқа цитокинлар).

Триамцинолон ацетонид ва пентоксифиллин комбинацияси (2 га 1 нисбатда) кортикостероидларнинг ножўя таъсирлари хавфини камайтиради. Инъекциялар аралашманинг атрофдаги тўқималарга тушишидан қочиб, қатъий тарзда чандиқ чегарасида бажарилади.

Киритиш усуллари: инфльтрация йўли билан (битта ва фақат ўша игна билан турли чуқурликка қатламли киритиш); кўплаб инъекциялар билан кичик дозаларда папула (тугунлар) чандиғи юзаси бўйлаб 1 мм диаметрда бир текисда тақсимланиш пайдо бўлгунга қадар.

Инъекциялар фақат дерматознинг юқори учдан бир қисмига қилинади. Игна кесиги тепага қаратилган бўлиши керак, бу ҳажм ва киритилган препарат тақсимланишини яхши назорат қилиш имконини беради. Текширилаётган гуруҳларда олиб борилаётган терапия самарадорлигини баҳолаш куйидаги мезонларга асосан ўтказилди: чандиқ ўлчамининг камайиши – келоид чандиқли барча беморларда чандиқ ўлчами 80 дан 100% гача камайди; келоид чандиқлар зичлиги – 96,4% беморларда биринчи муолажадан кейинок юмшоқ бўлиб қолди ва таранглик ҳисси йўқолди; субъектив ҳиссиётлар (қичишиш, оғриқ) – 3,6% беморларда (қичишиш) 4 та муолажага қадар сақланиб қолди, бироқ барча беморларда оғриқ йўқолди. Анъанавий даво орқали даволанган беморларда чандиқ қисқариши 2 ҳафтадан 4 ҳафтагача келоид чандиқ атрофидаги соғлом тери яққол атрофияси билан кечди.

Шубҳасиз, анъанавий даволаш қўлланганда ($P<0,001$) келоид чандиқларнинг ўртача 0,53 мм дан кўпроқ ишончли камайиши кузатилди. 80% беморларда қичишиш ва оғриқ сақланиб, бу эса келоид чандиқланиш (постакне) фаоллигини кўрсатади.

Ўтказилган даволаш курсидан кейин такомиллаштирилган комплекс даво қабул қилган 2-гуруҳда постакненинг G.J.Goodman ва б. (2006) шкаласи бўйича Халқаро микдорий таснифи бўйича чандиқлар яққоллиги умумий индекси ҳисоблаб чиқилганда 1-гуруҳда 12,6 балл, 2-гуруҳда эса 11,05 баллни ташкил этди. Такимиллаштирилган комплекс даво препаратлари билан даволаш курси якунланганидан кейин 1 ой ўтиб халқаро микдорий таснифи бўйича ҳисобланганда постакненинг чандиқлар яққоллиги индекси 1-гуруҳда – 11,5 балл, 2-гуруҳда – 9,1 баллни ташкил этди. G.J.Goodman ва J.A.Vagon (2006)нинг Халқаро постакне микдорий шкаласи бўйича постакне оғирлиги индекси динамикасига мувофиқ эришилган аҳамиятли клиник самара билан беморлар микдорини акс эттирувчи (% га нисбатан) терапевтик самарадорликнинг долзарб баҳоси (ТСДБ) амалга оширилди.

Шундай қилиб, ТСДБ индекси 1-гуруҳда 0,95 балл, 2-гуруҳда 1,05 баллни ташкил этди, бу эса анъанавий даво билан таққосланганда такомиллаштирилган комплекс даво қўлланишининг самарадор эканлигини билдиради. Бинобарин, анъанавий усулда даволанган беморлар гуруҳи натижаларидан комплекс даволанган беморлар гуруҳи натижалари самарадорлиги юқорироқ ҳисобланади. Келоид чандиқли беморларни такомиллаштирилган комплекс даволашда ҳаёт сифатининг дерматологик индекси динамикаси (ҲСДИД) анкета сўровнома натижаларига кўра текшириляётган беморларда ҲСДИ ўртача аҳамияти $6,71 \pm 1,12$ баллни ташкил этди, бу касалликнинг беморлар ҳаёт сифатига ўртача таъсирини кўрсатади. Бунда ҲСДИ аҳамияти касаллик давомийлигига боғлиқ бўлмади ($r=0,06$, $P<0,05$).

5-жадвал

Ўрганиляётган усулларнинг самарадорлик кўрсаткичлари, терапевтик самарадорликнинг кўрсаткичлари

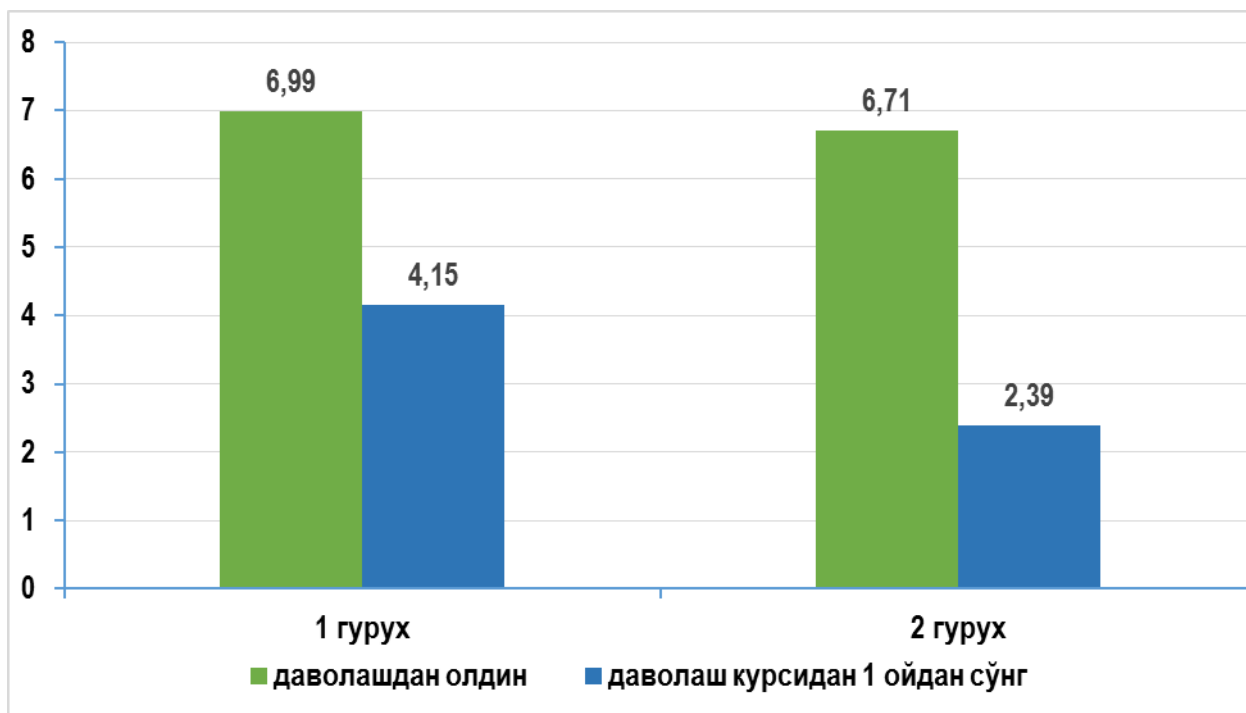
Даволаш самарадорлигининг кўрсаткичлари	1-гуруҳ (n=56)		1-гуруҳ (n=48)		χ^2	P
	абс	%	абс	%		
Клиник соғайиш (3 балл)	0	0	0	0	–	–
Аҳамиятли яхшиланиш (2 балл)	15	26,8	38	79,2	28,38	0,000
Яхшиланиш (1 балл)	24	42,9	9	18,8	6,93	0,008
Қониқарсиз натижа	17	30,4	1	2,1	14,44	0,000
Гуруҳлар бўйича ўртача балл	0,95		1,05		–	–

Қайд этиш керакки, аёлларда индекснинг ўртача аҳамияти эркакларга қараганда анча юқори бўлди (мос ҳолда $9,01 \pm 0,12$ балл ва $4,13 \pm 0,32$ балл), бу, одатда, аёллар, асосан, тананинг очиқ қисмида касаллик туфайли юзага келадиган ташқи кўриниши ва эстетик камчиликларидан эркакларга нисбатан

кучлироқ ташвишланишлари билан боғлиқ бўлса керак, деган хулосага келинди.

1-гурух беморларида даволашга қадар ҲСДИ ўртача аҳамияти $6,99 \pm 1,3$ баллни, 2-гурух беморларида эса $6,71 \pm 1,12$ баллни ташкил этди. Ўтказилган даволаш терапияси якунига етганидан кейин бир ой ўтгач, 1-гурухда индекснинг ўртача аҳамияти $4,15 \pm 1,01$ баллгача, 2-гурухда эса $2,39 \pm 1,0$ баллгача пасайди. Даволашдан олдин ва кейинги кўрсаткичлар таққосланганда улар ўртасидаги статистик ишончли фарқлар аниқланди ($P < 0,05$), бу иккала гурух беморларида ҳам ҳаёт сифатининг яхшиланганлигидан далолат беради, бироқ бу кўрсаткич такомиллаштирилган комплекс даво қабул қилган 2-гурухда анча яққолроқ кўринишда бўлди. Ўтказилган даволаш усули натижасида иккала гурухда ҳам бошланғич ҳолатга таққосланганда ҲСДИ даражасининг статистик аҳамиятли пасайиши қайд этилди.

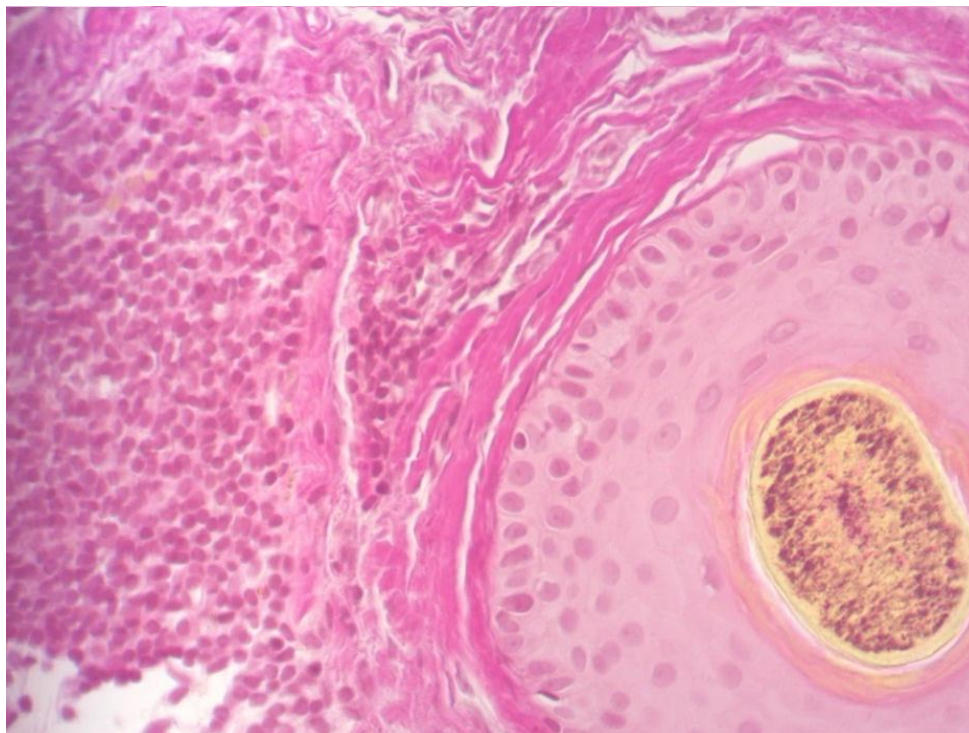
Шундай қилиб, даволашга қадар индекс 1-гурухда $6,99 \pm 1,13$ баллни ташкил этган бўлса, даволаш курси якунланганидан бир ой ўтиб $4,15 \pm 0,55$ балл бўлди. 2-гурухда мос равишда $6,71 \pm 1,21$ балл, $2,39 \pm 0,94$ балл қайд этилди.



2-расм. Текширилган беморларда ҳаёт сифатининг дерматологик индекси динамикаси.

Олинган маълумотлар такомиллаштирилган комплекс даволаш беморлар учун анча қулай, врач қабулида ҳар куни бўлишни талаб этмайди, беморнинг кўп вақтини олмайди, деб тахмин қилиш имконини беради, бу «Сўнгги ҳафта давомида Сизнинг терингиз касаллигини даволаш Сизда қанчалик мураккаблик туғдирди, масалан, уйингизда тартибсизликни юзага келтирди ёки вақтингизни олди?» деган саволга жавоб беришда ўртача баллнинг аҳамиятсиз пасайиши билан тасдиқланди. Шундай қилиб, ҲСДИнинг умумий редукцияси 1-гурухда 45,2% ва 2-гурухда 61,0% ни ташкил этди. Келоид чандиқлар билан оғриган беморлар чандиқларидан олинган биоптатларнинг морфологик текшируви

даволашдан олдин ва кейин ўтказилди. 30 нафар келоид чандиқлари бўлган беморларда олиб борилган даволашгача ва ундан кейинги чандиқлардан олинган биоптатларининг морфологик таҳлили ўтказилди. Таҳлиллар икки гуруҳга бўлинган ҳолда 30 нафар беморда амалга оширилди. Улардан 10 нафарида анъанавий даволаш (1-гуруҳ), 20 нафарида такомиллаштирилган комплекс даволаш (2-гуруҳ) ишлари олиб борилди. Барча беморларда даволашга қадар дерматоглификанинг кучайиши, шохли қатлам юзасининг нотекислиги, гуруҳларга бўлиб тақдим этилган интенсив бўялган йирик полигонал, ўзаро шохлаган тўқ чизиқлар билан ажратилган ҳужайралар аниқланди.



3-расм. С.К. исмли бемор, 1990 йилда туғилган. а/к рақами 26878.

Даволашга қадар келоид чандиқнинг гистологик манзараси.

Гематоксиллин-эозин билан бўялган, 10×10 ўлчамда катталаштирилган.

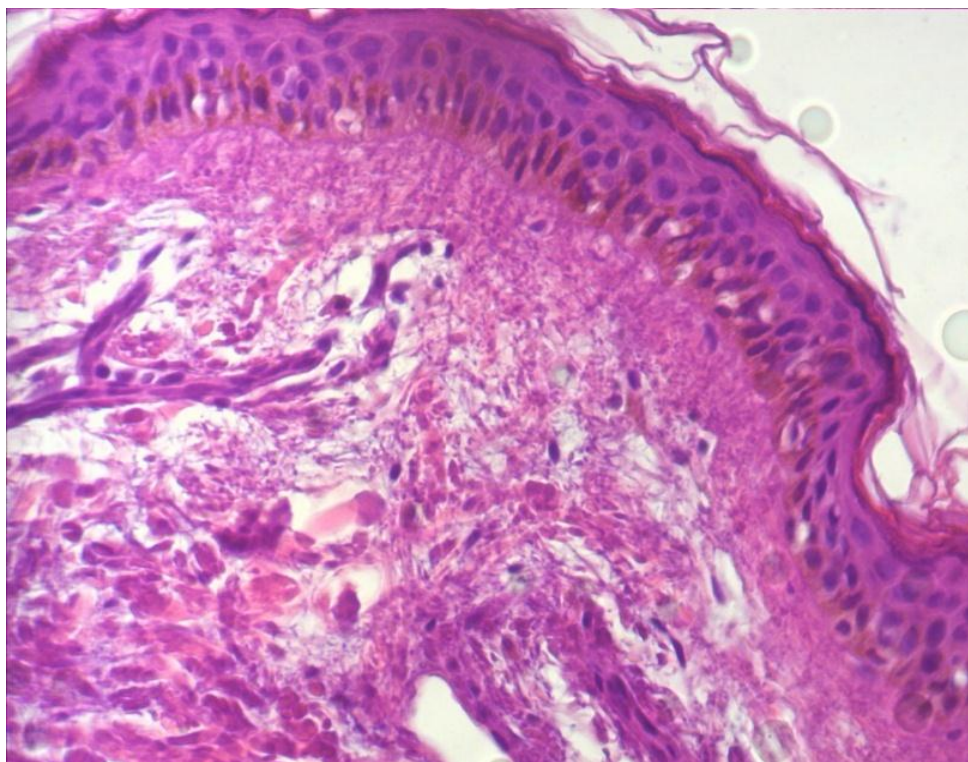
Эпидермисда девор четида оқ концентрик модда билан кенгайган ёғ-соч фолликулалари (ЁСФ)нинг кенгайган оғизлари визуаллашди, бу гиперкератоз белгилари мавжудлиги, бироқ вулгар хуснбузарлар ривожланишининг асосий патогенетик омилларидан далолат беради. Фолликулалар атрофида перифолликуляр инфилтрат белгилари қайд этилди. Эпидермиснинг чуқур жойлашган қатлами, донадор, тиканли ва базал, шикастланмаган теридан деярли фарқ қилмайди. Акне ўчоқларида кенгайиш ва томир туташмалари юзасида томирларнинг анча юзада жойлашуви қайд этилди. Папулалар ўзларида ичи ёруғ аморф таркиб билан тўлган ва/ёки юқори акс эттирувчи қобилят билан яллиғланиш инфилтрати томонидан ташкиллаштирилган тўқ юмалоқ структураларни ифодалади. Одатда, папулалар учун эпидермисда кўплаб яллиғланиш инфилтратининг мавжудлиги характерли бўлган, дермада яққол экзоцитоз, гиперваскуляризация ва яллиғланиш реакцияси қайд этилган.

Томирлар ва яллиғланиш инфилтрати ҳамиша пайдо бўлиш периферияси бўйича визуаллашган.

Ёғ-соч фолликулаларининг гиперкератинизациясини қабул қилган 1-гурух ҳам соғлом тери кўрсаткичлари томон яқинлашди, бироқ перифолликуляр инфилтрация ва кенгайган томирлар белгилари сақланиб қолди. Бундан ташқари тартибсиз толали структураларнинг ортиқча миқдори тендецияси ҳам кузатилди.

2-гурухда ёғ-соч фолликулалари оқимларининг гиперкератинизацияси белгилари ва перифолликуляр инфилтрация камайиши, кенгайган томирлар, ортиқча тукли структуралар миқдорининг камайиши қайд этилди.

Такомиллаштирилган комплекс терапия билан даволангандан кейин морфологик текширилганда эпидермис ва шохли қатламнинг аҳамиятли (2 баробар) қисқариши кузатилди. Дерманинг умумий қалинлиги, жумладан, тўрсимон қатлам ҳажми ҳисобига камайди. Эпидермал ўсмалар текисланиши, баъзан эса эпидермис атрофияси ҳам кузатилди.



4-расм. Д. С. исмли бемор, 1986 йилда туғилган. а/к рақами 681.

Базал қатлам ҳужайраларининг вакуолали дистрофияси. Даволашдан кейин келоид чандиқнинг гистологик манзараси. Гематоксиллин-эозин билан бўялган, 10×40 ўлчамда катталаштирилган. Даволашдан кейин 1 ой ўтгач.

Коллаген толалар анча юпқалашди, баъзи жойларда коллаген толаларнинг тарқалиши, юмшаб қолиши кузатилди. Шунингдек, фибробластлар ва фиброцитлар миқдорининг камайиши ҳам қайд этилди, бу чандиқлар ўлчамининг қисқаришига олиб келди.

Комплекс даволанган гуруҳда ўтказилган даволаш курсидан кейин чандиқнинг ўртача диаметри статистик аҳамиятли камайиши аниқланди ($P < 0,001$). Анъанавий даво қабул қилган 1-гурух беморларда даволашгача

ўртача диаметр – $3,01 \pm 0,07$ мм, даволашдан кейин бир ой ўтгач – $2,36 \pm 0,11$ мм; 2-гурухда даволашгача – $2,89 \pm 0,06$ мм, даволашдан кейин бир ой ўтгач – $2,0 \pm 0,03$ мм.

6-жадвал

Даволашгача ва даволашдан кейин чандиқларнинг ўлчамлари динамикаси

Ўлчамлар	Муддатлар	1-гурух (n=10)	2-гурух (n=20)
Келоид чандиқнинг ўртача диаметри, мм	Даволашдан олдин	$3,01 \pm 0,07$	$2,89 \pm 0,06$
Келоид чандиқнинг ўртача диаметри, мм	Даволашдан кейин	$2,36 \pm 0,11^{***}$	$2,0 \pm 0,03^{***}$

Изоҳ: * – фарқлар даволашга қадар гуруҳ маълумотларига нисбатан аҳамиятли (***) – $P < 0,001$).

Шундай қилиб, келоид чандиқлар такомиллаштирилган комплекс даволашни қўллашни самарали, хавфсиз ҳамда яхши таъсир кучига эга деб ҳисоблаш мумкин. Ушбу усул махсус жиҳозларни, ҳар куни беморнинг поликлиникага бориши ва муолажага олдиндан тайёргарлик кўришини талаб этмайди. Ўчоқ ичига препарат қабул қилган беморларда ХСДИнинг анча яққол редукцияси ҳам ушбу комплекс терапия усулини танлашнинг мақсадга мувофиқлигини кўрсатади.

ХУЛОСА

«Келоид чандиқларининг патогенетик механизмлари, уларни комплекс даволашни такомиллаштириш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича ўтказилган изланишлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Келоид чандиқли беморларнинг асосий гуруҳини 14–35 ёшдагилар ташкил қилади ва ҳудудимизда келоид чандиқнинг келиб чиқишига кўра постакне келоид чандиқлари асосий шакл бўлиб ҳисобланади.

2. IL–6 ва TGFβ1 генларининг патологик гомозигота генотиплари аниқланиши, келоид чандиқларида коллагеннинг патологик ремоделланишининг ривожланиш хавфи мавжуд бўлиши мумкинлигини белгилайди.

3. Келоид чандиқларда TIMP1 миқдори концентрацияси сезиларли ўсиши, бу чандиқларда коллагеннинг патологик шаклланиши ва келоид ҳосил бўлиши натижасида матрицали металлопротеиназ синтезининг пасайишидан далолат беради, шунингдек, келоид чандиқлари бўлган беморларда супероксиддисмутаза фаоллигининг пасайиши, беморлар организмда оксидатив стресснинг ривожланишига жавобан АОТнинг ушбу бўғими мобилизацияси таъкидланади.

4. Келоид чандиқли беморларнинг клиник-морфологик мониторингига кўра такомиллаштирилган комплекс терапияни қўллаш терининг чандиқли зонаси репаратив тикланиши билан бирга юз берди, коллаген толаси

боғламларининг муайян қисмини қисқартириш йўли билан коллагенолитик таъсир кўрсатди.

5. Пентоксифиллин билан триамцинолон ацетонид аралашмасини чандикли терига бевосита киритишни ўз ичига олган яллиғланишга қарши такомиллаштирилган комплекс терапия келоид шаклланишини камайтиради, шунингдек, фибринолитик таъсири ҳисобига кортикостероидлар таъсирини кучайтиради.

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

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ**

ТОИРОВ БОБУР АКБАРОВИЧ

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
КЕЛОИДНЫХ РУБЦОВ, СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ИХ
КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.11 – Дерматология и венерология

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2018.1.PhD/Tib484.

Диссертация выполнена в Республиканском Специализированном Научно-Практическом Медицинском Центре Дерматовенерологии и Косметологии

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tashpmi.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Сабиров Улугбек Юсупханович**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Хайтов Кахрамон Нажмитдинович**
доктор медицинских наук, профессор

Гильдиева Маргарита Сабировна
доктор биологических наук

Ведущая организация: **Ташкентская Медицинская Академия**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 г. в _____. на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул.Богишамол, 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14), e-mail: mail@tashpmi.uz.

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 год.
(реестр протокола рассылки № ___ от _____ 2019 года).

А.В.Алимов
председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Э.А.Шамансурова
ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.И.Ахмедова
председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мировой популяции среди общих заболеваний кожные заболевания играют особую роль. В последние годы из-за активного развития индустрии, воздействия экологических вредных факторов на организм человека и как следствие происходящее ослабление иммунной системы, мутационный прессинг служат причиной проявления кожных заболеваний и их роста. Среди кожных заболеваний келоиды после вульгарных угрей часто встречающееся заболевание. По статистическим данным ВОЗ, в мире «... ежегодно более чем 50 миллионов людей получают разные травмы, более чем 100 миллионов человек проводят разные операции, после чего у более чем 100 миллионов людей появляются келоидные рубцы ...»³. Келоидные рубцы встречаются на груди и спине и оказывают влияние на нервно-психическую систему пациента, поэтому важно проводить их профилактику, что будет способствовать эффективному лечению.

В мировом масштабе проводятся ряд научных исследований с целью развития патогенетических механизмов по келоидным рубцам и совершенствованию их комплексного лечения. Развитие затяжного, хронического воспаления в процессе эволюции и лечения типичных элементов вульгарных угрей, приводит к формированию симптомокомплекса «постакне» различной степени тяжести, в частности: оценить состояние полиморфизма генов интерлейкинов G-174C гена IL-6 и C3953T гена IL-1 β у пациентов после угревых келоидных рубцов; определить состояние полиморфизма гена трансформирующего фактора роста Arg25Pro гена TGF β 1. Для пациентов с келоидными рубцами особое значение приобретает определение молекулы тканевого ингибитора металлопротеиназы и состояние оксидативного стресса, анализ результатов морфологического исследования биоптата рубца и совершенствование патогенетически обоснованного комплексного метода терапии.

Развитие медицинской сферы в стране, оснащение современным медицинским оборудованием, профилактика различных соматических заболеваний, сокращение количества осложнений после угревых высыпаний населения являются актуальными задачами медицины. В Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям на 2017–2021 годы разработан комплекс мер, направленных на «... повышение удобства и качества оказания специализированной медицинской помощи, дальнейшее реформирование его первичного звена, системы скорой и неотложной медицинской помощи...»⁴. Благодаря целенаправленному осуществлению этих задач, происходит улучшение оказания больным дерматовенерологической и косметологической медицинской помощи.

³ World Health Organization. World Health Statistics, Geneva, 2017.

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года.

Использование инновационных технологий в диагностике заболевания и оказании качественной медицинской помощи, разработка современных методов диагностики и лечения келоидного рубца способствует продлению и улучшению жизни пациентов.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам обозначенным в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Согласно данным зарубежных авторов, в среднем около 85% подростков и 45% лиц ценом до 25 лет страдают постакне различной степени тяжести и составляет 12% от всего амбулаторного приема дерматолога (Thiboutot D., Gollnick H.D. et al, 2009; Goldberg D.J., Berlin A., 2012; Morris-Jones R., 2014). В Российской Федерации заболеваемость постакне в данной возрастной медиане составляет 65,0–93,3% (Ахтямов С.Н., 2010; Олисова О.Ю., Вертиева Е.Ю., 2013; Кунгуров Н.В., Кохан М.М. с соавт., 2013), развитие симптомокомплекса постакне встречается в 90–95% случаев среди всех форм вульгарных угрей (Tan J.K., Bourdès V. et al, 2017). Важной особенностью течения постакне в последние годы является тенденция к манифестации дерматоза в зрелом возрасте, а именно в 25–30 лет, в 41,5% у мужчин и 58,0% у женщин (Rivera A.E., 2008). Клиническая картина заболевания представлена смешанными формами (60%), сочетающими воспалительные и не воспалительные элементы, которые отличаются особой торпидностью к стандартной терапии (Goldberg D.J., Berlin A., 2012; Dreno V., Layton A. et al, 2013). Стандартные протоколы лечения вульгарных угрей не предусматривают назначения специальных препаратов с целью влияния на процессы патологического рубцевания, являющегося основным проявлением симптомокомплекса постакне (Nast A., Dreno V. et al, 2012; Снарская Е.С., Кряжева С.С., 2010; Толстая А.И., 2013). Таким образом, включение препаратов, препятствующих развитию патологического рубцевания как основного проявления симптомокомплекса постакне, уже на самых ранних этапах лечения вульгарных угрей является целесообразным.

В Узбекистане разработаны и изучены диагностики и эффективное лечение как атопических дерматитов и вульгарные угри у пациентов подростковой возраста (Мавлянова Ш.З., 2016); так и генетических и метаболических нарушений в патогенезе витилиго и разработка методов их коррекции (Саатов Б.Т., 2018). Однако практически отсутствуют комплексные исследования по сравнительной характеристике этих факторов в зависимости

от формы и тяжести заболевания, использование различных подходов к его лечению. В нашей республике до сих пор не проводилось исследований, указанных выше аспектов проблемы келоидных рубцов. Основываясь на данных проблемах развития дегенеративных поражений кожи, настоящая работа направлена на решение прикладной задачи, которая на основе изучения функции фибробластов на молекулярно-генетическом уровне способствует разработке новых патогенетически обоснованных дифференцированных методов терапии келоидных рубцов.

Связь диссертационного исследования с планами работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии по теме АДСС 15.19.1 «Разработка новых методов прогнозирования и дифференцированной терапии дерматозов, сопровождающихся ремоделированием коллагена на основе изучения молекулярно-генетических факторов регуляции фибробластов» (2015–2017).

Целью исследования является совершенствование комплексного метода лечения келоидных рубцов на основе изучения их патогенетических механизмов развития.

Задачи исследования:

определить состояние полиморфизма генов интерлейкинов (G-174C гена IL-6 и C3953T гена IL-1 β) у пациентов с келоидными рубцами;

определить состояние полиморфизма гена трансформирующего фактора роста (Arg25Pro гена TGF β 1) у пациентов с келоидными рубцами;

определить молекулы тканевого ингибитора внеклеточного матрикса (TIMP1) и состояние оксидативного стресса у пациентов с келоидными рубцами;

проанализировать результаты морфологического исследования биоптата рубца у пациентов с келоидными рубцами;

совершенствовать патогенетически обоснованный комплексный метод терапии в лечении келоидных рубцов.

Объектом исследования были 104 больных, страдающих келоидными рубцами и обратившихся в консультативную поликлинику Республиканского специализированного научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии (2011–2017). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц.

Предметом исследования явились материалы венозной крови и плазмы у больных с келоидными рубцами и здоровых.

Методы исследования. В диссертации использованы клинические, клинико-лабораторные, молекулярно-генетические, биохимические, иммунологические, морфологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказан риск развития патологического коллагена у пациентов постакне келоидными рубца по сравнению с контрольной группой при высокой частоте

распределения гомозигот С/С полиморфизма гена IL-6 (G-174C) и гомозигот Pro/Pro полиморфизма гена TGFβ1 (Arg25Pro);

доказано достоверное повышение концентрации тканевого ингибитора металлопротеиназы и снижение синтеза матриксных металлопротеиназ указывающее, на результаты формирования келоидных рубцов после вульгарных угрей;

обосновано, что достоверное снижение супероксиддисмутазы у пациентов с келоидными рубцами констатирует мобилизацию данного звена антиоксидантного АОС в ответ на развитие оксидативного стресса в организме пациентов;

усовершенствован патогенетически обоснованный терапевтический метод лечения и определены особенности развития заболевания с учетом проведенных генетических и иммуноферментных исследований у больных с келоидными рубцами.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлено, что исход болезни на основе молекулярно-генетического анализа предсказан гомозигот Pro/Pro полиморфизма Arg25Pro гена TGFβ1;

рекомендовано проводить своевременные профилактические мероприятия противовоспалительного лечения при вульгарных угрях;

рекомендовано проводить профилактику генетических исследований для диагностики заболеваний келоидных рубцов у пациентов с наибольшей склонностью;

разработан усовершенствованный метод комплексной терапии с высокой клинической эффективностью.

Достоверность результатов исследования подтверждена использованием современных, взаимодополняющих, клинических, функциональных, биохимических, морфологических, молекулярно-генетических и статистических методов, а также достаточным количеством обследованных больных, в комплексную терапию по патогенетические механизмы развития келоидных рубцов. Полученные данные сопоставлены с данными зарубежных и отечественных исследований; заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в расширении представления о патогенезе келоидных рубцов, роли полиморфизма С3953Т гена IL-1β, G-174C гена IL-6 и Arg25Pro гена TGFβ1 в развитии келоидных разрастаний. Также установлено, что низкие показатели матриксных металлопротеиназ и супероксиддисмутазы у пациентов с келоидными рубцами приводят к увеличению активности тканевого ингибитора металлопротеиназы и уменьшению степени активности оксидативного стресса, разрушающих соединительную ткань внеклеточного матрикса, приводящих к разрушению коллагена и увеличению концентрации АФК, а также нарушающих функции фибробластов соединительной ткани.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что усовершенствованное консервативное лечение способствует

физиологической эпителизации ткани, предупреждению формирования патологического рубцевания и других проявлений симптомокомплекса постакне, а также коррекции уже сформировавшихся элементов патологических рубцов, повышает эффективность лечения с экономической точки зрения и улучшает качество жизни пациента.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по патогенетическим механизмам развития келоидных рубцов и совершенствованию их комплексного лечению:

утверждены методические рекомендации «Современные подходы к диагностике и терапии келоидных рубцов» (справка № 8н-р/227 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 29 октября 2018 года.). Данные методические рекомендации позволяют выявить основные факторы, приводящие к развитию рубцовой ткани после угревых высыпаний, а также подход к комплексному лечению заболеваний;

внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в клиническую деятельность Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Дерматовенерологии и Косметологии, а также в Самаркандский и Ташкентский областной кожно-венерологический диспансеры (справка № 8н-з/2 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 8 января 2019 года). Внедрение результатов исследования позволило значительно улучшить лечение, уменьшить срок амбулаторного лечения и улучшить качество жизни пациентов с келоидными рубцами.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 1 международной и 3 республиканских.

Опубликованность результатов исследований. По теме диссертации опубликована 15 научных работ, из них: 5 журнальных статей, в том числе, 4 -республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практической рекомендации, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 119 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведенных исследований, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие данных исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена научная новизна и научно-практическая значимость результатов, даны материалы по внедрению в практику результатов исследований, приведена опубликованность результатов работы и структура диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные аспекты вопросов патогенеза и лечения келоидных рубцов»** на основе отечественной и зарубежной литературы проанализировано современное состояние проблемы келоидных рубцов. Приведены исчерпывающие научно-практические сведения об этиологии и патогенезе, триггерных факторах и механизме развития розовых угрей. Описаны существующие методы лечения, их результаты, преимущества и недостатки. Приведены дискуссионные вопросы, требующие дальнейшего исследования.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика клинического материала и использованных методов исследования»** приведена характеристика материалов исследования, включающая общую характеристику клинического материала, примененных методов исследования и критериев эффективности лечения у больных с келоидными рубцами.

Все 104 обследованных больных были разделены на 2 группы по методу лечения: 1-ю группу составили 56 (53,8%) больных с келоидными рубцами, леченных традиционной терапией; 2-ю группу – 48 (46,2%) больных с келоидными рубцами, леченных комплексной терапией.

При распределении больных по полу было обнаружено, что мужчины заболевают чаще женщин. Анализ распределения обследованных больных по возрасту показал, что преобладали больные в возрасте 21–30 лет.

При выполнении исследований были использованы клинические, иммунологические и биохимические методы.

Молекулярно-генетические исследования. Данный этап работы основан на выявлении частоты распределения генетических вариантов генных полиморфизмов G-174C аллеля гена интерлейкина-6 (IL-6) и C3953T гена интерлейкина-1 β (IL-1 β) и Arg25Pro аллеля гена TGF β 1 у пациентов с келоидными рубцами и условно здоровых доноров (контрольная группа).

Исследование концентрации тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP1) и супероксиддисмутазы (СОД) проведено автоматизированным иммуноферментным методом на аппарате «Humareader Single».

Качество жизни определяли по опроснику «Дерматологический индекс качества жизни». До лечения всем пациентам проводилось обследование, включавшее биохимический анализ крови, оценку качества жизни по опроснику «Дерматологический индекс качества жизни» (ДИКЖ) и оценку степени тяжести симптомокомплекса постакне по Международным классификационным шкалам по G.J.Goodman и J.A.Varon (2006).

Для проведения морфологических исследований биоптатные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону и толуидиновым синим. Микроскопические исследования проводили с помощью светового микроскопа «Leica» фирмы «LeitzBiomed» (Германия) при увеличении в x100 и x400 раз.

Через месяц после окончания лечения повторяли оценку качества жизни по ДИКЖ и степени тяжести симптомокомплекса постакне по шкалам G.J.Goodman и J.A.Varon (2006). Изучали психоэмоциональный статус по показателям Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) пациентов. Оценку эффективности проведенного лечения в отношении элементов

симптомокомплекса постакне производили с учетом глобальной оценки терапевтической эффективности (ГОТЭ).

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки.

В третьей главе диссертации **«Предрасполагающие факторы и патогенетические механизмы развития келоидных рубцов»** рассмотрены вопросы клинического состояния больных, их клиническая характеристика. Больше всего келоидные рубцы наблюдались на груди (1-я группа – 55,4% и 2-я группа – 58,3%, $\chi^2=0,09$, $P>0,05$), на груди, плечах и спине (1-я группа – 21,4% и 2-я группа – 29,2%, $\chi^2=0,83$, $P>0,05$). Достоверных различий между показателями групп не наблюдалось, потому что группы были сопоставимы по возрасту и локализации рубцов. Это было сделано для адекватного оценивания действия комплексного лечения. Клинико-anamнестические данные показали, что образование келоидных рубцов у 104 (100,0%) больных образовались на фоне угревой болезни (рис. 1).



Рис. 1. Келоидный рубец на груди и плече. Больная З.Н., 1998 г/р.

Клинически молодые келоиды (3 месяца – 5 лет) обладают гладкой, блестящей поверхностью красноватого цвета, активно развиваются. Застарелые келоиды (более 5 лет) обладают неровной, морщинистой поверхностью более бледной окраски и практически не развиваются. У 10% больных в области повреждения отмечались боль, повышенная чувствительность, зуд и жжение. В процессе формирования келоидный рубец проходит несколько стадий развития: эпителизация – поврежденный участок кожных покровов затягивается слоем эпителиальных клеток, которые уплотняются и грубеют; набухание – келоид начинает набухать и расти, вызывая болезненность,

постепенно приобретая красный или синюшный цвет; уплотнение – келоидный рубец заметно уплотняется и приобретает свой характерный внешний вид; размягчение – рубец бледнеет, становится подвижным, мягким и абсолютно безболезненным.

Было обследовано 20 пациентов в возрасте от 14 до 50 лет с келоидными рубцами. Контрольная группа состояла из 25 практически здоровых доноров узбекской национальности, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Все обследованные постоянно проживали на территории Узбекистана и не имели между собой родственных связей. Для выявления частоты распределения генетических вариантов генов полиморфизмов G-174C аллеля гена IL-6 мы провели молекулярный анализ среди относительно здоровых доноров и больных келоидами. У 20 больных и 25 условно здоровых доноров аллель G гена IL-6 (G-174C) был обнаружен соответственно в 85% и 96% случаев. Аллель C гена IL-6 (G-174C) был обнаружен соответственно в 15% и 4% случаев (таблица 1).

Таблица 1

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма G-174C гена IL-6

Группа	n	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		C		G/G		G/C		C/C	
		n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа	20	34	85,0	6	15,0	15	75,0	4	20,0	1	5,0
Контрольная группа	25	48	96,0	2	4,0	23	92,0	2	8,0	0	0,0
Аллели: Генотипы:	$\chi^2=3.3$; P=0.06; OR=4.235; 95%CI 0.8058, 22.26 G/G: $\chi^2=2.2$; P=0.1; OR =0.3; 95%CI 0.65, 22.3 G/C +CC: $\chi^2=2.4$; P=0.1; OR =3.833; 95%CI 0.6569, 22.37										

При оценке особенностей распределения аллельных вариантов и генотипов полиморфизма IL-6 (G-174C) у больных с келоидными рубцами (постакне) было выявлено, что различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов между обследованными больными носили недостоверный характер. При сравнительном анализе частот генотипов полиморфизма IL-6 (G-174C) наиболее значимым в обследованных группах оказался гомозиготный генотип G/G (75% больных и 92% здоровых) и C/C (5%) только среди больных. Гетерозиготный генотип G/C гена IL-6 (G-174C) отмечался как в группе больных (20%), так и в контрольной группе (8%).

Что касается особенностей распределения аллельных вариантов и генотипов полиморфизма C3953T гена IL-1 β , то аллель C гена среди пациентов и лиц контрольной группы был обнаружен соответственно в 87,5% и 94% случаев (таблица 2). Аллель T гена IL-1 β (C3953T) был обнаружен

соответственно в 12,5% (среди пациентов) и 6% случаев (среди лиц контрольной группы) (таблица 2).

Таблица 2

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма С3953Т гена IL-1 β

Группа	n	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа	20	35	87,5	5	12,5	15	75,0	5	25,0	0	0,0
Контрольная группа	25	47	94,0	3	6,0	22	88,0	3	12,0	0	0
Аллели: Генотипы:	$\chi^2=1.3$; P=0.3; OR=2.24; 95%CI 0.5011, 9.997 С/С: $\chi^2=1.2$; P=0.2; OR =0.4; 95% 0.50, 11.8 С/Т: $\chi^2=1.3$; P=0.3; OR =2.4; 95%CI 0.5062, 11.8										

При оценке особенностей распределения аллельных вариантов и генотипов полиморфизма IL-1 β (С3953Т) у больных с келоидными рубцами (постакне) было выявлено, что различия по частоте встречаемости аллелей и генотипов между обследованными больными мужчинами и женщинами носили недостоверный характер.

Таким образом, распределение частот аллелей генов IL-1 β и IL-6 соответствовало ожидаемому закону равновесия Харди-Вайнберга (P>0,05); среди обследованных больных наличие в генотипе нефункциональных аллелей и генотипов полиморфизма С3953Т гена IL-1 β обнаруживается соответственно у 12,5% и 25,0% по сравнению с 6,0% и 12,0% у лиц контрольной группы и ассоциировано с более чем 2-кратным увеличением риска возникновения заболеваний, сопровождающихся ремоделированием коллагена. Вместе с тем эти различия были статистически незначимы ($\chi^2=1.3$; P=0.3; OR=2.4; 95%CI 0.5062, 11.8). Гомозиготный генотип по аллелю С/С, напротив, являлся протективным по отношению к таким состояниям ($\chi^2=1.2$; P=0.2; OR =0.4; 95% 0.50, 11.8). Однако его частота была статистически незначимо ниже в этой группе пациентов с келоидными рубцами (75.0%), чем в контроле (88.0%). По предварительным данным этот маркер является маркером повышенного риска развития заболевания, особенно это ярко выражено по гомозиготному генотипу полиморфизма G-174С гена IL-6, а также частота встречаемости функционально неактивных аллелей и генотипов у пациентов с келоидными рубцами существенно выше, чем в контрольной группе (соответственно 6% и 25.0% против 4.0% и 8.0%).

Доказано влияние факторов роста в образовании патологических рубцов. Основная роль отводится трансформирующему фактору роста- β (transforming growth factor β , TGF- β). TGF β 1 – это мультипотентный цитокин, являющийся важным модулятором клеточного роста, воспаления, пролиферации и

дифференцировки, внеклеточного матричного депонирования и апоптоза. Мы провели молекулярный анализ ДНК среди относительно здоровых доноров и больных с келоидами (постакне). Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Arg25Pro гена TGF β 1 у 20 больных и 37 условно здоровых доноров показана в таблице 3.

Таблица 3

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Arg25Pro гена TGF β 1 гена в группе пациентов

Группа	n	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		Arg		Pro		Arg25 Arg		Arg25Pro		Pro 25Pro	
		n	%	N	%	n	%	N	%	n	%
Основная группа	20	28	70,0	12	30,0	12	60,0	4	20,0	4	20,0
Контрольная группа	37	67	90,5	7	9,5	30	81,1	7	18,9	-	0

Было обнаружено, что (Arg25Pro) Arg аллель гена TGF β 1 в равной степени встречается у 70% больных с келоидными рубцами (постакне), в контрольной группе у 90,5%. Pro аллель достоверно увеличился в основной группе на 30,0%, чем в контрольной группе – 9,5%. При анализе генотипического распределения гена TGF β 1 геном гомогенности ArgArg регистрировали в обеих группах (60% в основной группе, 81,1% в контрольной группе). Показатели ArgPro гетерозиготного генотипа соответственно оказываются сравнимыми в обеих группах. Примечательно, что достоверное увеличение патологического гомозиготного генотипа (ProPro) можно наблюдать в основной группе (20,0%), чем в контрольной (0%).

Риск развития ремоделирования коллагена при келоидных рубцах у пациентов носителей аллеля Pro25Pro полиморфизма Arg25Pro гена TGF β 1 был достоверно увеличен по сравнению с лицами контрольной группы.

Таким образом, в результате анализа распределения ДНК-полиморфизмов генов установлено, что частота гомозигот C/C полиморфизма G-174C гена IL-6 у пациентов с келоидными рубцами выше (5%) по сравнению с лицами контрольной группы (0%), носители аллеля G/C среди пациентов (20%) с келоидными рубцами встречаются чаще, чем в контрольной группе (8%). Выявлена высокая частота распределения гомозигот Pro25Pro полиморфизма Arg25Pro гена TGF β 1 у пациентов с келоидными рубцами (20%) по сравнению с лицами контрольной группы (0%). Выявление аллелей G-174C гена IL-6 (C/C) и Arg25Pro гена TGF β 1 (Pro25Pro) может определять риск развития патологического ремоделирования коллагена при келоидных рубцах.

Исследование концентрации ингибиторов матричных металлопротеиназ TIMP1 в крови пациентов с келоидными рубцами показало достоверное повышение $5,3 \pm 0,18$ pg/ml ($P < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (таблица 4).

**Определение структуры TIMP1 и СОД в крови больных
с келоидными рубцами**

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Келоидные рубцы (n=28)
TIMP1 (pg/ml)	3,7±0,09	5,3±0,18***
СОД (pg/ml)	6,8±0,14	4,9±0,02**

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

При келоидных рубцах наблюдается достоверное повышение концентрации TIMP1 5,3±0,18 pg/ml (контроль 3,7±0,09 pg/ml), что указывает на снижение синтеза матричных металлопротеиназ, результатом чего является увеличение образования патологического коллагена в рубцах и формирование келоида. Достоверно наблюдается снижение супероксиддисмутазы у пациентов с келоидными рубцами 4,9±0,02 pg/ml (контроль 6,8±0,14 pg/ml), констатируя мобилизацию данного звена АОС в ответ на развитие оксидативного стресса в организме пациентов.

Таким образом, у больных с келоидными рубцами выявляется повышение показателей тканевого ингибитора металлопротеиназы TIMP1 в зависимости от причин возникновения келоидных рубцов. Высокие показатели тканевого ингибитора металлопротеиназы, возможно, приводят к изменению активности матричных металлопротеиназ, ремоделирующих соединительную ткань внеклеточного матрикса, которые могут создать неблагоприятную атмосферу для жизнедеятельности фибробластов пораженной соединительной ткани и привести к усилению их активности и развитию келоида.

В четвертой главе диссертации «**Комплексная терапия и оценка ее эффективности при лечении келоидных рубцов**» рассмотрены вопросы лечения и оценка ее эффективности.

Пациенты с келоидными рубцами, участвовавшие в исследовании, были разделены на две группы в соответствии с методом лечения. Первая группа (сравнительная группа) состояла из 56 пациентов, которые приняли традиционное лечение, утверждённое Министерством здравоохранения по дерматовенерологии, основанное на стандартах обследования и лечения. По традиционному методу терапии введение кортикостероидного препарата внутрь рубца снижает выработку коллагена, предотвращает его распад, вследствие чего замедляется утолщение тканей. Курс завершается инъекциями 10–40 мг/мл ацетонида триамцинолона с интервалом в 4–6 недель до полного разглаживания келоидного рубца и исчезновения дискомфорта. Кортикостероидный препарат вводится в кровоснабжаемый слой эпидермиса, где синтезируется коллагеназа. Инъекции в подкожные ткани приводят к атрофии жира.

Во вторую группу были взяты 48 пациентов, которые получили усовершенствованную комплексную терапию. Этот метод лечения заключался во введении триамцинолона ацетонида с пентоксифиллином в рубец, продолжении в таблетированной форме и антибактериальном лечении.

Этот усовершенствованный комплексный метод лечения направлен на повышение эффективности в патогенезе путём воздействия кортикостероидов на развитие келоидного рубца, также в объединении действия кортикостероида в виде триамцинолон ацетонида с пентоксифиллином и введении внутрь келоидного рубца. В 4 недели 1 раз был введён в рубец триамцинолон ацетонид с пентоксифиллином (в соотношении 2 к 1). Общее количество инъекции подобрали индивидуально и продолжали в следующем порядке: доксициклин 100 мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение 30 дней; пентоксифиллин 100 мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение 30 дней. Пентоксифиллин оказывает ряд эффектов: разрушение нитей фибрина (фибринолитический эффект); уменьшение размеров рубцовой ткани; торможение активности ДНК фибробластов (клеток соединительной ткани, образующих внеклеточный матрикс и будущие белки коллаген и эластин); снижает синтез факторов воспаления (фактор некроза опухоли, IL-6, IL-1 β и другие цитокины).

Комбинация триамцинолона ацетонида и пентоксифиллина (в соотношении 2 к 1) уменьшает риск побочных эффектов от кортикостероидов. Инъекции выполняют строго в пределах рубца, избегая попадания смеси в окружающие ткани. Способы введения: путем инфильтрации (последовательное введение одной и той же иглой на разной глубине); множественными инъекциями небольшими дозами до образования равномерно распределенных по поверхности рубца папул (узелков) диаметром 1 мм.

Инъекции выполняют только в верхнюю треть дермы. Срез иглы должен быть направлен вверх, что позволяет лучше контролировать объем и распределение вводимого препарата. Оценку эффективности проводимой терапии в исследуемых группах проводили на основании следующих критериев: уменьшение размера рубца – у всех больных с келоидными рубцами размер рубца уменьшился от 80 до 100%; плотность келоидных рубцов – у 96,4% больных келоидные рубцы стали мягкими с первой процедуры и прекратилось чувство натяжения; субъективное ощущение (зуд, боль) – у 3,6% больных сохранялся зуд до 4-й процедуры, но у всех больных исчезла боль. У больных, получавших традиционную терапию, уменьшение рубца происходило от 2 до 4-й недели с выраженными атрофиями здоровой кожи вокруг келоидного рубца.

Очевидно, что разница между достоверным ($P < 0,001$) уменьшением размеров келоидных рубцов при усовершенствованном лечении в среднем составила 0,53 мм по сравнению с традиционным лечением. У 80% больных сохранились зуд и боль, что показывает активность постакне келоидного рубцевания.

После проведенного лечения вычислен суммарный индекс выраженности рубцов постакне по Международной количественной классификации постакне по G.J.Goodman et al (2006) во 2-й группе, получавшей комплексную терапию –

12,6 балла, в 1-й группе – 11,05 балла. Через 1 месяц после завершения курса лечения препаратом комплексной терапии индекс выраженности рубцов постакне по Международной количественной классификации постакне по G.J.Goodman et al (2006) составил в 1-й группе – 11,5 балла, во 2-й группе – 9,1 балла (таблица 5).

Таблица 5

Динамика индекса тяжести постакне по Международной количественной шкале постакне по G.J.Goodman и J.A.Varon (2006)

Срок	1-я группа (n=56)	2-я группа (n=48)	t	P
До лечения	16,0±0,36	15,0±0,37	1,94	0,055
Через 1 месяц после лечения	11,5±0,26	9,1±0,23	6,91	0,000
Суммарное значение индекса в группе	12,6	11,05	-	-

В соответствии с динамикой индекса тяжести постакне по Международной количественной шкале постакне по G.J.Goodman и J.A.Varon (2006) производилась глобальная оценка терапевтической эффективности (ГОТЭ), которая отражает количество пациентов (в процентном соотношении) с достигнутым значимым клиническим эффектом.

Таблица 6

Показатель эффективности изучаемых методов, глобальная оценка терапевтической эффективности (ГОТЭ)

Показатель эффективности лечения	1-я группа (n=56)		2-я группа (n=48)		χ^2	P
	абс.	%	абс.	%		
Клиническое выздоровление (3 балла)	0	0	0	0	-	-
Значительное улучшение (2 балла)	15	26,8	38	79,2	28,38	0,000
Улучшение (1 балл)	24	42,9	9	18,8	6,93	0,008
Неудовлетворительный результат	17	30,4	1	2,1	14,44	0,000
Средний балл по группе	0,95		1,05		-	-

Таким образом, индекс ГОТЭ в 1-й группе составил 0,95 балла, во 2-й группе 1,05 балла, что говорит об эффективности применения усовершенствованной комплексной терапии по сравнению с традиционной терапией. Следовательно, эффективность среди пациентов, получавших усовершенствованное комплексное лечение, можно считать выше, чем эффективность в группе пациентов, получавших лечение традиционным способом (таблица 6).

По результатам анкеты-опросника динамика дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) у пациентов с келоидными рубцами при усовершенствованном комплексном лечении показала у обследуемых больных среднее значение ДИКЖ $6,71 \pm 1,12$ балла, что указывает на умеренную степень влияния заболевания на качество жизни пациентов. При этом значение индекса ДИКЖ не зависело от длительности заболевания ($r=0,06$, $P<0,05$).

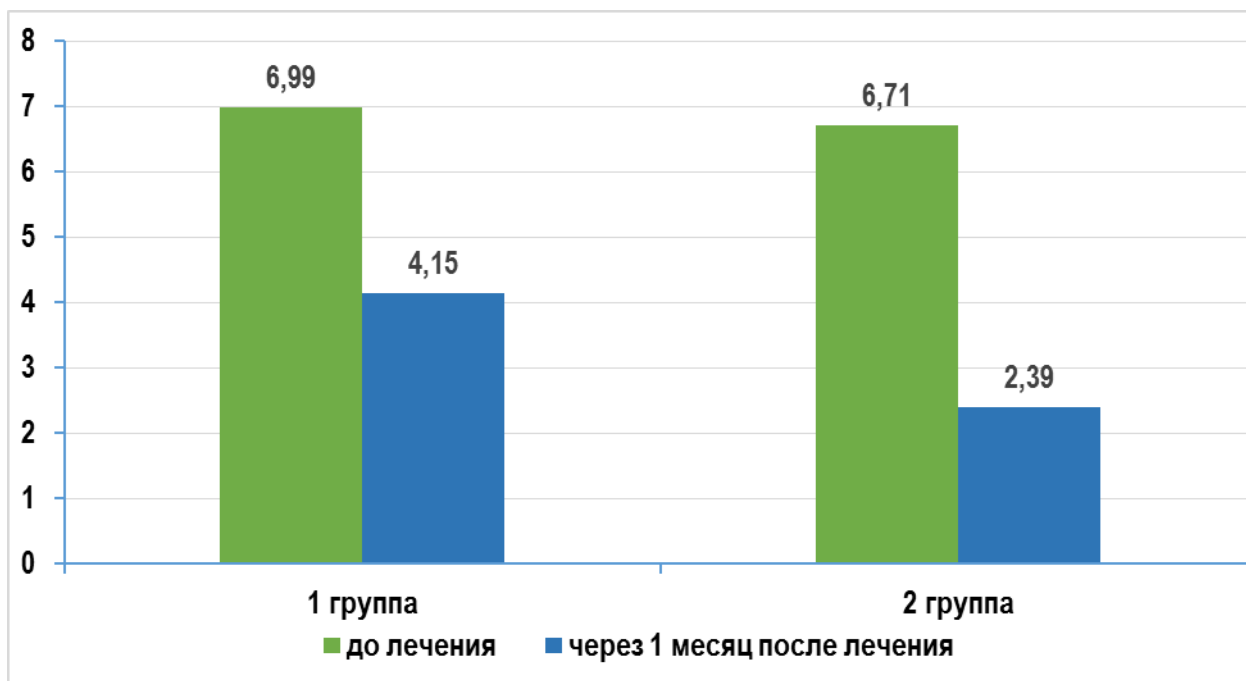


Рис. 2. Динамика дерматологического индекса качества жизни обследованных больных.

Необходимо отметить, что у женщин среднее значение индекса было значительно выше, чем у мужчин (соответственно $9,01 \pm 0,12$ балла и $4,13 \pm 0,32$ балла), это может быть связано с тем, что женщины традиционно сильнее переживают по поводу заболевания, внешнего вида и эстетических несовершенств, особенно на открытых участках тела.

У пациентов 1-й группы до лечения среднее значение ДИКЖ составляло $6,99 \pm 1,3$ балла, у пациентов 2-й группы $6,71 \pm 1,12$ балла. Через 1 месяц после завершения курса лечения в 1-й группе среднее значение индекса снизилось до $4,15 \pm 1,11$ балла, во 2-й группе до $2,39 \pm 1,0$ балла. При сравнении показателей до и после лечения выявлялись статистически достоверные различия между ними ($P<0,05$), что свидетельствует об улучшении качества жизни пациентов в обеих группах, однако более выраженным оно было во 2-й группе, получавшей усовершенствованное комплексное лечение. В результате проведённого лечения в обеих группах отмечается статистически достоверное снижение уровня ДИКЖ по сравнению с исходным.

Однако следует отметить, что более выраженным изменение ДИКЖ было среди пациентов, получавших усовершенствованное комплексное лечение по сравнению с традиционной терапией. Таким образом, в 1-й группе до лечения индекс составил $6,99 \pm 1,13$ балла, через 1 месяц после завершения курса лечения – $4,15 \pm 0,55$ балла. Во 2-й группе соответственно $6,71 \pm 1,21$ балла,

2,39±0,94 балла. Полученные данные позволяют предположить, что комплексное лечение более удобно для пациентов, не требует ежедневного посещения врача, отнимает у них меньше времени, что подтверждается незначительным снижением среднего балла при ответе на вопрос: «На протяжении последней недели насколько сильно лечение Вашего кожного заболевания создавало Вам сложности, например, создавало беспорядок в доме или отнимало время?».

Таким образом, суммарная редукция ДИКЖ в 1-й группе составила 45,2% и во 2-й группе – 61,0%.

Морфологическое исследование биоптатов рубцов было проведено у 30 больных с келоидными рубцами до и после проводимой терапии. Проведены исследования у 30 больных, разделенных на две группы. У 10 больных проводили традиционное лечение (1-я группа), у 20 комплексное лечение (2-я группа).

У всех пациентов до лечения выявлялись усиление дерматоглифики, неровность поверхности рогового слоя, представленного группами интенсивно окрашенных крупных полигональных клеток, разделённых между собой разветвлёнными темными линиями.

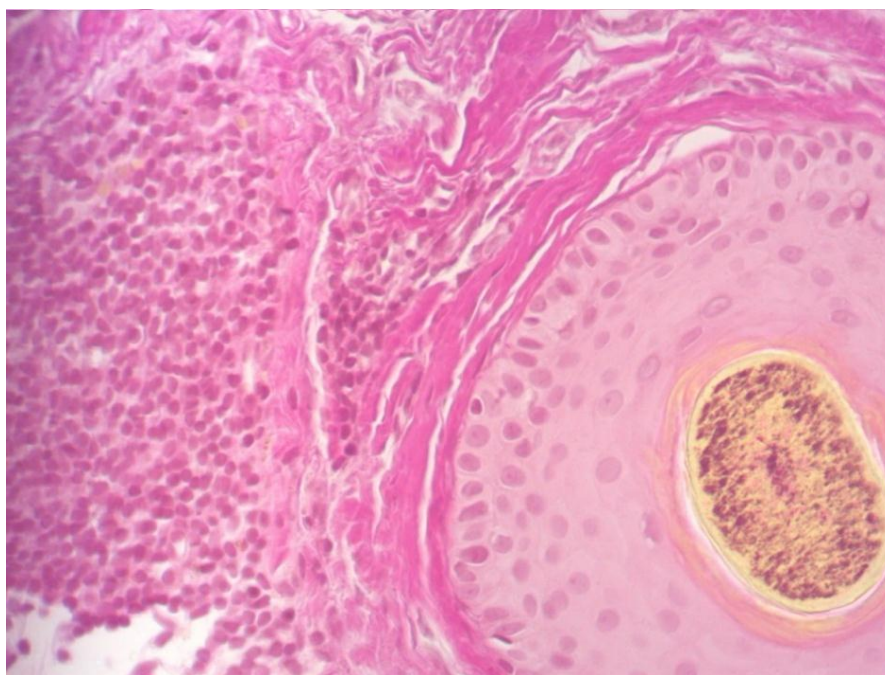


Рис. 3. Больной С.К., 1990, № а/к 26878. Гистологическая картина келоидного рубца до лечения. Окраска гематоксиллин-эозином, увеличение 10×40.

В эпидермисе выявлены расширенные устья сально-волосных фолликулов с белым concentрическим веществом вдоль стенки. Вокруг фолликулов отмечались признаки перифолликулярного инфильтрата. Глубже лежащие слои эпидермиса, зернистый, шиповатый и базальный, значительно не отличались от таковых в непоражённой коже. Отмечалось расширение и более поверхностное залегание сосудов поверхностного сосудистого сплетения в очагах акне. Папулы представляли собой тёмные округлые структуры, заполненные внутри светлым аморфным содержимым и/или организованным

воспалительным инфильтратом с высокой отражательной способностью. Обычно для папул было характерно наличие значительного воспалительного инфильтрата в эпидермисе, в дерме отмечались выраженный экзоцитоз, воспалительная реакция и гиперваскуляризация. Сосуды и воспалительный инфильтрат всегда визуализировались по периферии образования.

В 1-й группе, получавшей традиционную терапию, гиперкератинизация сально-волосяных фолликул также стремилась к показателям здоровой кожи, однако признаки перифолликулярной инфильтрации и расширенные сосуды сохранялись. Кроме того, сохранялась тенденция к избыточному количеству неоформленных волокнистых структур.

Во 2-й группе отмечалось уменьшение признаков гиперкератинизации протоков сально-волосяных фолликул и перифолликулярной инфильтрации, уменьшение количества расширенных сосудов, избытка волокнистых структур.

При морфологических исследованиях после лечения усовершенствованной комплексной терапией отмечалось заметное (в 2 раза) уменьшение толщины эпидермиса и рогового слоя. Уменьшалась общая толщина дермы, в том числе и за счет объема сетчатого слоя. Наблюдалось сглаживание эпидермальных отростков, иногда отмечалась атрофия эпидермиса.

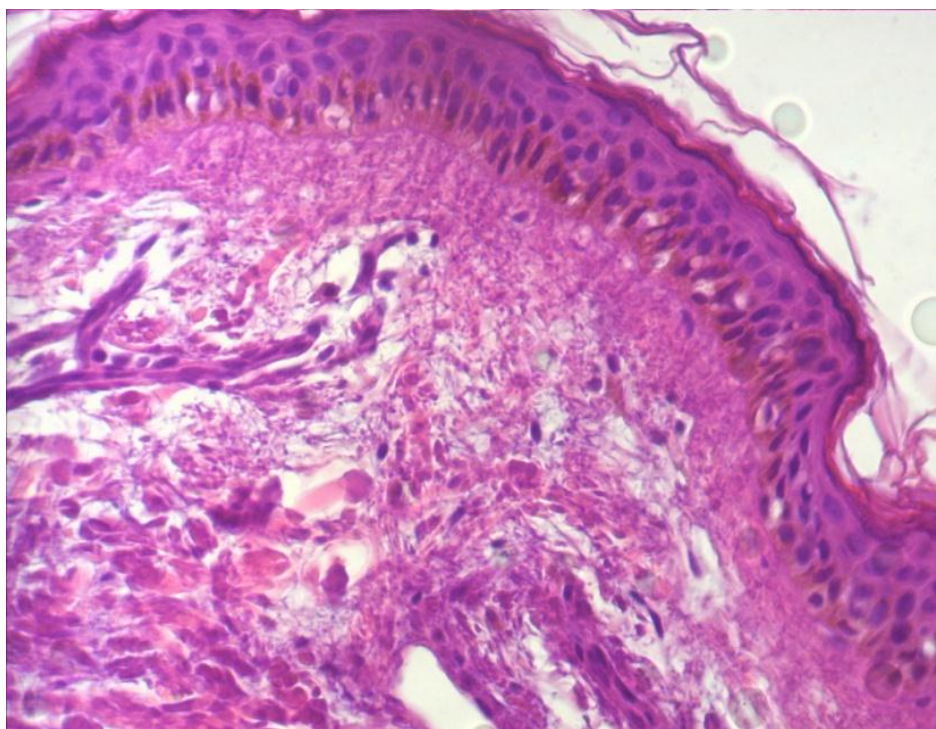


Рис. 4. Больной Д.С., 1986, № а/к 681. Вакуольная дистрофия клеток базального слоя. Гистологическая картина келоидного рубца после лечения. Окраска гематоксиллин-эозином. Увеличение 10×40. Через 1 месяц после лечения.

Коллагеновые волокна более истонченные, местами наблюдалось разволокнение, разрыхление коллагеновых волокон. Также отмечалось снижение количества фибробластов и фиброцитов, что приводило к уменьшению размеров рубцов.

При измерении диаметра келоидных рубцов I уровня поражения по классификации G.J.Goodman и J.A.Baron (2006) в фиксированных точках на уровне поверхностной дермы на глубине 150–200 мкм до и через 1 месяц после проведенного лечения получены результаты, представленные в таблице 7.

Таблица 7

Динамика размеров рубцов до и после лечения

Размер, мм	Срок	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=20)
Средний диаметр келоидного рубца	До лечения	3,01±0,07	2,89±0,06
Средний диаметр келоидного рубца	После лечения	2,36±0,11***	2,0±0,03***

Примечание: * – различия относительно данных группы до лечения значимы (***) – P<0,001).

После проведенного курса лечения в группе, получавшей комплексное лечение, выявлено статистически значимое уменьшение среднего диаметра рубца (P<0,001). В 1-й группе, где больные получали традиционную терапию, средний диаметр рубца до лечения 3,01±0,07 мм, через 1 месяц после лечения 2,36±0,11 мм; во 2-й группе до лечения 2,89±0,06 мм, через 1 месяц после лечения 2,0±0,03 мм.

Таким образом, можно считать, что применение усовершенствованной комплексной терапии келоидных рубцов эффективно, безопасно и обладает хорошей переносимостью. Данный метод не требует специального оборудования, ежедневного присутствия пациента в поликлинике и предварительной подготовки к процедуре. Более выраженная редукция ДИКЖ у пациентов, получавших препарат внутри очагово, также подтверждает целесообразность выбора данного метода комплексной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований диссертации, на соискание доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Патогенетические механизмы развития келоидных рубцов, совершенствование комплексного лечения» сформулированы следующие выводы:

1. Основную группу больных с келоидными рубцами составили пациенты молодого возраста 14–35 лет, в большинстве причиной возникновения келоидных рубцов в нашем регионе являются келоидные рубцы постакне.

2. Определение патологических гомозиготных генотипов генов IL-6 и TGFβ1 помогает установить риск развития патологического ремоделирования коллагена при келоидных рубцах.

3. При келоидных рубцах наблюдается достоверное повышение концентрации TIMP1, что указывает на снижение синтеза матриксных металлопротеиназ, результатом чего является увеличение образования патологического коллагена в рубцах и формирование келоида, а снижение активности супероксиддисмутазы у больных с келоидными рубцами

констатирует мобилизацию данного звена АОС в ответ на развитие оксидативного стресса в организме пациентов.

4. Клинико-морфологический мониторинг больных с келоидными рубцами показал, что применение усовершенствованного комплексного лечения сопровождается репаративной регенерацией кожи рубцовой зоны, коллагенолитическим эффектом в виде уменьшения удельной площади пучков коллагеновых волокон.

5. Противовоспалительное действие примененной усовершенствованной комплексной терапии, которая заключалась во введении триамцинолон ацетонида с пентоксифиллином непосредственно в рубцовую ткань, уменьшает образование келоида, а также усиливает действие кортикостероидов за счет фибрин литического эффекта.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.29.01
AT THE TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC – PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF DERMATOVENEREOLOGY AND
COSMETOLOGY**

TOIROV BOBUR AKBAROVICH

**PATHOGENETIC MECHANISMS OF KELOID SCAR,
IMPROVEMENT OF THEIR COMPLEX TREATMENT**

14.00.11 - Dermatology and venereology

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

TASHKENT - 2019

The subject of doctor of philosophy (PhD) dissertation registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic Uzbekistan in B2018.1.PhD/Tib484.

The doctoral (PhD) dissertation has been done in in Republican specialized scientific-practical medical center of Dermatovenereology and Cosmetology.

Abstract of the doctoral dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) has been posted on the website of Scientific council (www.tashpmi.uz) and the information-educational portal «Ziyonet» at (www.ziyonet.uz).

Scientific leader: **Sabirov Ulugbek Yusupkhanovich**
doctor of medical sciences

Official opponents: **Khaitov Kahramon Najmitdinovich**
doctor of medical sciences, professor

Gildiyeva Margarita Sabirovna
doctor of biological sciences

Leading organization: **Tashkent Medical Academy**

Defense will take place «__» _____ 2019 at _____ at the meeting of scientific council number 16.07.2013.Tib.18.01 at the Tashkent pediatric medical institute at adress: (100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax: (99871) 262-33-14 e-mail: mail@tashpmi.uz).

Doctoral dissertation is registered in Informational-resource centre of Tashkent pediatric medical institute (registration number № _____). The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: 100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax : (99871) 262-33-14)

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2019 year.

(mailing report _____ on «__» _____ 2019 year).

A.V. Alimov

Chairman of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences MD, professor

E.A. Shamansurova

Scientific secretary of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences MD, professor

D.I. Akhmedova

Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is the improvement of the complex method of treatment of keloid scars based on the study of their pathogenetic mechanisms of development.

The object of research work there were 104 patients suffering from keloid scars and applying to the consultative clinic of the Republican Specialized Scientific – Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology (2011–2017). The control group consisted of 30 healthy individuals.

Scientific novelty of research work is as follows:

proved the risk of the development of pathological collagen in patients with post-acne keloid scar compared the control group with a high frequency distribution of C / C homozygotes of the IL-6 gene polymorphism (G-174C) and Pro / Pro homozygotes of the TGFβ1 gene polymorphism (Arg25Pro);

a significant increase in the concentration of a tissue inhibitor of metalloproteinases and a decrease in the synthesis of matrix metalloproteinases has been proven, which indicates that keloid scars are formed after acne vulgaris;

it has been substantiated that a significant decrease in superoxide dismutase in patients with keloid scars states the mobilization of this link of antioxidant AOC in response to the development of oxidative stress in the body of patients;

the pathogenetically substantiated therapeutic method of treatment was improved and the features of the development of the disease were determined taking into account genetic and immunoassay studies in patients with keloid scars.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the pathogenetic mechanisms of keloid scars and the improvement of their complex treatment:

Approved guidelines on the topic "Modern approaches to the diagnosis and treatment of keloid scars" (the conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n-r/227 dated October 29, 2018). These guidelines allow you to identify the main factors that lead to the development of scar tissue and the use of its modern treatment.

The results of research on the improvement of diagnostic and treatment of keloid tissue were introduced into practical health care, in particular, in the Samarkand regional dermatovenerologic dispensary and the Tashkent regional dermatovenerologic dispensary (the conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n-z / 2 dated January 8, 2019). The implementation of the research results allowed to significantly improve the treatment, reduces the duration of outpatient treatment and improves the quality of life of patients with keloid scars.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 119 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИ РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Сабилов У.Ю., Тоиров Б.А. Случай келоидных рубцов у больного угревой болезнью // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент, 2012, № 3-4. – С. 113-114. (14.00.00; № 1).
2. Келоидные рубцы // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент, 2015, № 3. – С. 46–58. (14.00.00; № 1).
3. Genetic polymorphism of cytokines in patients with keloids // European science review. – Vienna, 2016, № 3-4. – С. 193–195. (14.00.00; № 19).
4. Изучение параметров тканевых ингибиторов металлопротеиназ у пациентов с келоидными рубцами // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент, 2016, № 3-4. – С. 84–87. (14.00.00; № 1).
5. Механизм развития рубцовых заболеваний кожи // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2017, № 4(97). – С. 109-110. (14.00.00; № 19).

II бўлим (II часть; part II)

6. Состояние оксидантно-антиоксидантной систем организма при келоидных рубцах // Материалы VI съезда дерматовенерологов и косметологов Республики Узбекистан. – Ташкент, 2012. – С. 99.
7. Клиническая характеристика келоидных рубцов Сб.: «XXI век – век интеллектуальной молодежи». – Ташкент, 2012. – С. 89.
8. Патоморфологические признаки келоидных рубцов // Международная научно-практическая конференция «Состояние и проблемы дерматовенерологии и косметологии в Республике Узбекистан». – Ташкент, 2015. – С. 329.
9. Исследование причин возникновения келоидных рубцов // 1-Международный конгресс «Актуальные проблемы эстетической медицины и дерматологии». – Ташкент, 2016. – С. 37.
10. Изучение параметров внеклеточного матрикса у пациентов с келоидными рубцами // 1-Международный конгресс «Актуальные проблемы эстетической медицины и дерматологии». – Ташкент, 2016. – С. 28.
11. Триамцинолон ацетонид при лечении келоидных рубцов // 1-Международный конгресс «Актуальные проблемы эстетической медицины и дерматологии». – Ташкент, 2016. – С. 29.
12. Studying of parameters of an extracellular matrix at patients with keloid scars // 2nd International Transcaucasus congress on Photodermatology and skin cancer. – Tbilisi, 2016. – С. 28-29.
13. Молекулы внеклеточного матрикса при келоидных рубцах // VII съезд дерматовенерологов и косметологов Республики Узбекистан. Ташкент, 2017. – С. 157.

14. Новые технологии в терапии келоидных рубцов // Сб. материалов: Международная научно-практическая конференция «Состояние и проблемы дерматовенерологии и косметологии в Республике Узбекистан». – Ташкент, 2018. – №3. – С. 153-154.

15. Study of extracellular matrix molecules and oxidative stress in patients with keloid scars // LI INTERNATIONAL CORRESPONDENCE SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE «International scientific review of the problems and prospects of modern science and education». – Boston. USA. 2018. – С. 98-99.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академиясида ахборотномаси»
журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди
(5 январ 2019 йил)

Босишга рухсат этилди: 27 феврал 2019 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3. Адади: 100. Буюртма: № _____.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.