

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ВА КОСМЕТОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

"ТАСДИҚЛАЙМАН"
Ўзбекистон Республикаси
Соғлиқни сақлаш вазирлиги
хузурида ташкил этилган
Илмий-техник кенгаш раиси
_____Ш.К.Атажанов
2025 йил " ____ " _____

РАХМАТОВ АКРАМ БАРАТОВИЧ

ТУҒМА ИХТИОЗ
(Монография)

Тошкент - 2025

Рахматов А.Б. - Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Микозлар муаммоларини ўрганиш илмий лабораторияси мудир, тиббиёт фанлари доктори, профессор

ТАҚРИЗЧИЛАР:

Мавлянова Ш.З. - Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Дерматозлар муаммоларини ўрганиш илмий лабораторияси мудир, тиббиёт фанлари доктори, профессор;

Тошкенбоева У.А. - Тошкент тиббиёт академияси дерматовенерология ва косметология кафедраси мудир, тиббиёт фанлари доктори, профессор.

Рахматов А.Б. Туғма ихтиоз. Тошкент: "Niso Poligraf". 2025. 300 бет.

УЎК:

Монография "Капалак болалар" хайрия жамғармаси маблағлари ҳисобидан нашр этилди. Унда эпидемиология, лаборатор ташхислаш, клиник белгилари, шунингдек, ушбу генодерматозни даволашнинг мавжуд ва янги ишлаб чиқилган усуллари таҳлили кўриб чиқилган. Мазкур монография дерматовенерологлар, педиатрлар, неонатологлар, акушер-гинекологлар, тиббий генетиклар ва умумий амалиёт шифокорлари учун мўлжалланган.

Муаллиф Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази генодерматозлар бўлими жамоасига, шунингдек, "Капалак болалар" хайрия жамғармаси ходимларига ўз миннатдорчилигини билдиради.

ISBN:_____

СЎЗ БОШИ

Сўнгги йилларда ирсий тери касалликларининг этиопатогенези, даволаш ва реабилитация усуллари ўрганишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бунга сабаб, инсон ҳаётининг турли босқичларида молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказиш имконияти пайдо бўлгани, шунингдек, ген-муҳандислик биологик ва ген препаратларидан фойдаланишни ўз ичига олган инновацион даволаш усуллари аста-секин жорий этила бошлаганидир. Республикамизда олиб борилган кенг қамровли тадқиқотлар натижасида айрим генодерматозлар, хусусан, туғма буллёз эпидермолиз ва туғма ихтиоз бўйича Миллий регистрлар яратилди. Бу эса мазкур касалликлар билан оғриган беморларни текшириш, даволаш ва реабилитация қилиш сифатини тубдан ўзгартирди, беморларнинг ўзлари ва уларнинг қариндошлари ҳаёт сифатини сезиларли даражада яхшилаш имконини берди. 2021 йилда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази клиникаси негизида зарур физиотерапевтик асбоб-ускуналар ва дори воситалари билан жиҳозланган генодерматозлар бўлимининг очилиши генодерматозлар билан касалланган беморларга юқори ихтисослаштирилган ёрдам кўрсатишда катта бурилиш ясади.

Ушбу позицияларнинг барчаси даволаш ва диагностика ишларини бутунлай янги, сифатли даражага кўтариш имконини берди. Бу эса фақат генодерматозлар билан оғриган беморларни даволаш ва реабилитация қилишни яхшилашга қаратилган. Генодерматозлар билан оғриган беморларга хизмат кўрсатиш сифатини ошириш учун, аввало, дерматовенерологларни генодерматозларни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш тамойилларига ўргатиш зарур эди. Бу масала чоп этилган ўқув қўлланмалар, услубий тавсиялар, монографияларда, шу жумладан ихтиоз муаммосига бағишланган асарларда кўриб чиқилган.

Ихтиозлар (юнонча "ichthys" - балиқ сўзидан) асосан ирсий бўлган гетероген тери касалликлари гуруҳини ифодалайди. Бу касалликлар эпидермис дифференциациясидаги аномалиялар туфайли келиб чиқадиган гиперкератоз типигаги умумий кипикланиш (кератинизация бузилиши) билан тавсифланади.

Ихтиозлар терининг кератинизацияси бузилишининг алоҳида гуруҳи сифатида қаралади. Улар қуруқ, дағал тери ва яққол пўст ташлаш билан тавсифланади. Оддий ихтиоз ихтиознинг ирсий шакли бўлиб, филаггрин (FLG) генидаги функция йўқотилиши билан боғлиқ мутациялар натижасида келиб чиқади. Оддий ихтиознинг клиник белгилари ксероз, фолликуляр кератоз, қафт чизиклари кўпайиши ва атопик ҳолатларга мойилликни ўз ичига

олади. Оддий ихтиоз аутосом-доминант ирсийланишни кўрсатиб, гетерозиготаларда енгилроқ фенотип кузатилади. Унинг тарқалиши тахминан 1:100-1:250 минг киши орасида бўлиб, бу уни энг кенг тарқалган генодерматоз қилади. Оддий ихтиоз кўпинча чақалоқлик даврида намоён бўлади ва беморларнинг аксариятида аниқ клиник белгилар 5 ёшгача шаклланади. Дерматологлар фойдаланаётган кўплаб таснифлар мавжуд бўлиб, улар турли клиник кўринишларни акс эттиради. Касалликларнинг халқаро таснифи (КХТ-10) ихтиоз учун қўлланилишига қарамай (Q80.0), кўплаб клиник шакллар ва белгилар эътибордан четда қолмоқда. 2009 йилда таклиф этилган соддалаштирилган схема ихтиозни синдромал ва носиндромал турларга ажратади, бу эса ушбу генодерматозда ички аъзолар ва тизимлар томонидан юзага келиши мумкин бўлган бузилишларнинг хусусияти ва даражасини аниқлаш имконини беради.

Ушбу монографияда ихтиоз муаммоси бўйича кўплаб адабий маълумотлар келтирилган, касаллик этиологияси, филаггрин оксиди синтезининг турли босқичларида масъул бўлган аниқ генларни аниқлаш даражалари, яъни ушбу мутацияларни генетик тузатиш имкониятлари бўйича олиб борилган тадқиқотларнинг чуқурлиги кўрсатилган.

Туғма ихтиозни даволаш усуллари алоҳида таъкидланган, бунда кўп йиллар давомида ишлаб чиқилган А витамини препаратлари иккинчи ўринга чиқиб, инновацион дори воситаларидан фойдаланиш даволаш чоратадбирларининг самарадорлиги ва хавфсизлигини сифат жиҳатидан янги даражага кўтаради.

Ушбу монография юзасидан билдирилган барча истак ва мулоҳазалар учун чуқур миннатдорчилик билдирамиз, чунки бу кейинги нашрларда мазкур ишни янада такомиллаштиришга хизмат қилади.

А.Б. Рахматов

тиббиёт фанлари доктори, профессор

ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ:

ДНК - дезоксирибонуклеин кислота

FLG - филаггрин

КРТ - кератин

ХБ - халқаро бирлик

НБТИЭ - нобуллёз туғма ихтиозиформ эритродермия

БТИЭ - буллёз туғма ихтиозиформ эритродермия

ОИ - оддий (вульгар, оддий) ихтиоз

ЛИ - ламелляр ихтиоз

ИИ - игнали ихтиоз

Х-хБИ - Х-хромосомага боғланган ихтиоз

АХ - Арлекин хомиласи

КХ - коллоид хомила

ТБЭ - туғма буллёз эпидермолиз

СИ - синдромал ихтиоз

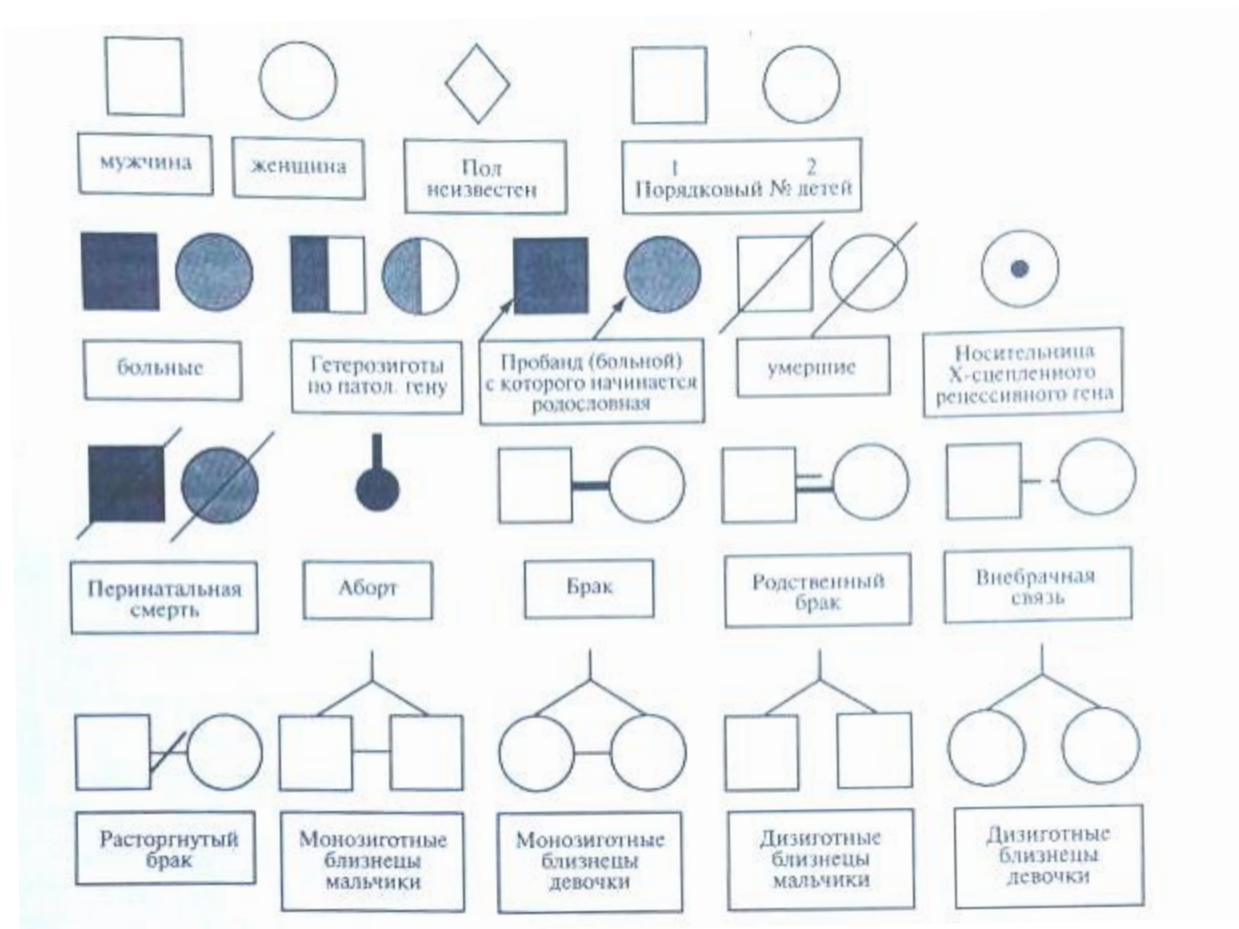
НСИ - носиндромал ихтиоз

ГИБП - ген-муҳандислик биологик препаратлари

"Капалак болалар" ХЖ - "Капалак болалар" хайрия жамғармаси (Россия)

"Капалак-Болалар" ННТ - нодавлат нотижорат ташкилоти

Генеалогик харита белгилари



КИРИШ

Ихтиоз - бу терининг мугузланиш жараёнларининг умумлашган характердаги турли хил бузилишларини ўз ичига олувчи умумий тушунчадир. Бу патология эпидермиснинг шох қаватининг сурункали қалинлашуви ва тери қопламаларининг сезиларли қуруқлиги (ксероз) билан намоён бўлади, шунингдек, эритема, қичишиш ва ёриқлар пайдо бўлиши билан кечиши мумкин. Бу ҳолатлар ирсий мутациялар натижасида келиб чиқади ва фақат терига таъсир қилиши (носиндромал шакллар) ёки ички аъзолар ва тизимлар функцияларининг бузилиши билан бирга намоён бўлиши (ихтиознинг синдромал шакллари) мумкин. [Айвазян А.А., 1990; Албанова В.И. ва ҳаммуаллиф., 1995; Александрова А.К. ва ҳаммуаллиф., 2007; Бакулев А.Л. ва ҳаммуаллиф., 2015].

Ушбу тери патологияси камдан-кам учрайдиган ирсий касалликлар қаторига киради ва одатда туғилиш пайтида ёки гўдаклик даврининг бошларида намоён бўлади. ДНКнинг маълум қисмларига таъсир қилувчи генетик мутациялар эпидермал ҳужайраларнинг нормал дифференциация жараёнини издан чиқаради, бу эса терининг қалинлашиши ва унинг сезиларли даражада қипикланишига олиб келади. Касалликнинг ривожланиши профиллагрин экспрессиясининг ўзгариши ва 1-хромосоманинг узун елкасидаги мутациялар туфайли юзага келадиган мугузланиш бузилишлари билан боғлиқ. Оддий ихтиознинг асосий сабаби профиллагрин синтези учун жавобгар бўлган FLG генидаги 10 та аутосом-доминант мутациялардир. Бу оксил эпидермиснинг терминал дифференциациясида иштирок этувчи ва терининг ҳимоя функциясини таъминловчи асосий компонент - филлагриннинг ўтмишдоши ҳисобланади. [Козлова С.И. ва ҳаммуаллиф., 2007; Dorf U.L. ва бошқ., 2020].

Ихтиозлар кератозларнинг энг кўп учрайдиган тури бўлиб, турли манбаларга кўра, генетик асосли барча дерматозларнинг 80-95 фоизини ташкил этади. Касалликнинг этиологик ва патогенетик механизмлари ҳамон илмий мунозаралар мавзуси бўлиб қолмоқда, чунки маҳаллий ва хорижий олимлар томонидан ўтказилган тадқиқотлар турлича натижаларни кўрсатмоқда. Айрим тадқиқотчилар касаллик ривожланишини транскрипция даражасидаги бузилишлар билан боғлашади. Бу эса ўз навбатида кератогиалин доначаларининг шаклланиши ва кератин толаларининг бирикишини таъминловчи таркибий оксил - профиллагрин синтезига таъсир кўрсатади. Шунингдек, касаллик патогенезида инволюкрин ҳамда 1- ва 10-турдаги ситокератинлар каби кератинизация жараёнининг бир неча асосий таркибий қисмлари иштирок этиши мумкинлигини кўрсатувчи маълумотлар ҳам мавжуд. [Eckl K.M. ва бошқ., 2013; Marukian N.V. ва бошқ., 2016].

Халқаро статистик маълумотларга кўра, ихтиоз билан туғилган болалар частотаси ҳар 30 минг чақалоққа тахминан битта ҳолатни ташкил этади. Норасмий маълумотларга асосланган баҳолашларга кўра, мамлакатимизда ушбу касалликнинг турли шакллари камида уч мингта вояга етмаган болаларда аниқланган. Қуйидаги жадвалда Ўзбекистон Республикасининг турли ҳудудларида яшовчи туғма ихтиоз билан касалланган беморларнинг мутлақ сони (2025 йил январь ҳолатига кўра) келтирилган.

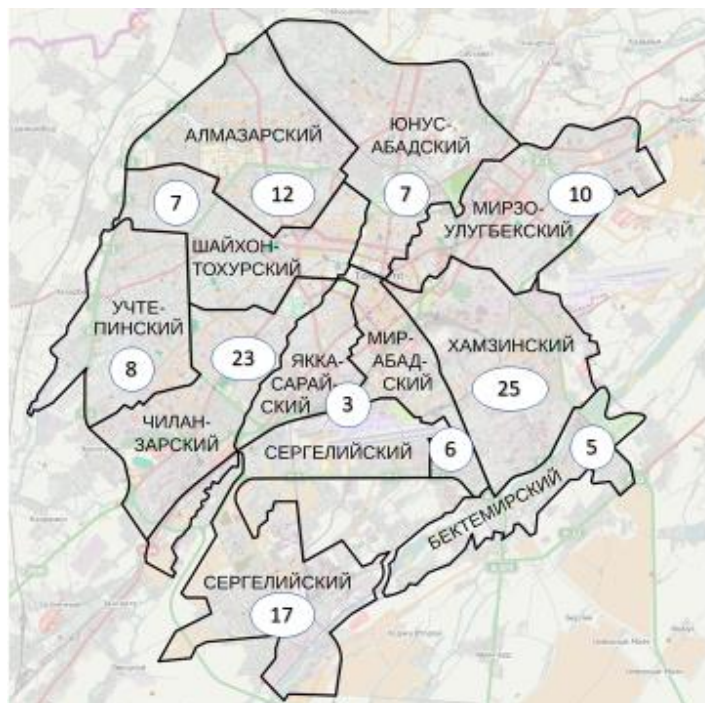
2-жадвал.

Ўзбекистон Республикасида ихтиоз касаллигининг тарқалиши (2025 й.)

№	Республика ҳудудлари	Мутлақ сон
1.	Андижон вилояти	162
2.	Бухоро вилояти	195
3.	Жиззах вилояти	39
4.	Қашқадарё вилояти	109
5.	Навоий вилояти	117
6.	Наманган вилояти	176
7.	Самарқанд вилояти	185
8.	Сурхондарё вилояти	156
9.	Сирдарё вилояти	89
10.	Тошкент вилояти	233
11.	Фарғона вилояти	163
12.	Хоразм вилояти	250
13.	Тошкент ш.	123
14.	Қорақалпоғистон	101
	Жами:	2098

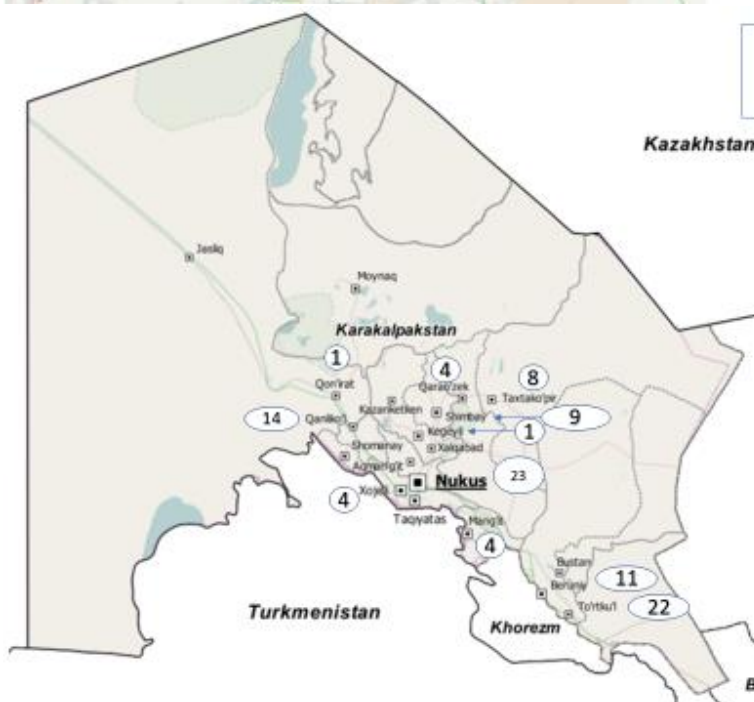
Кўриниб турибдики, ихтиознинг турли шакллари билан касалланган 2 мингдан ортиқ бемор рўйхатга олинган, албатта, биринчи навбатда оддий

ихтиоз билан оғриган беморлар (87,5%) ҳисобга олинган. Барча ушбу беморлар ҳар бир туман ва вилоятнинг дерматовенерология хизмати томонидан фаол аниқлаш орқали аниқланиб, ҳисобга олинган. Қуйида Ўзбекистон Республикасининг туман ва вилоятларида туғма ихтиоз касаллигининг тарқалиши бўйича статистик маълумотлар келтирилган.



Тошкент шаҳри

123



Қорақалпоғистон
Республикаси

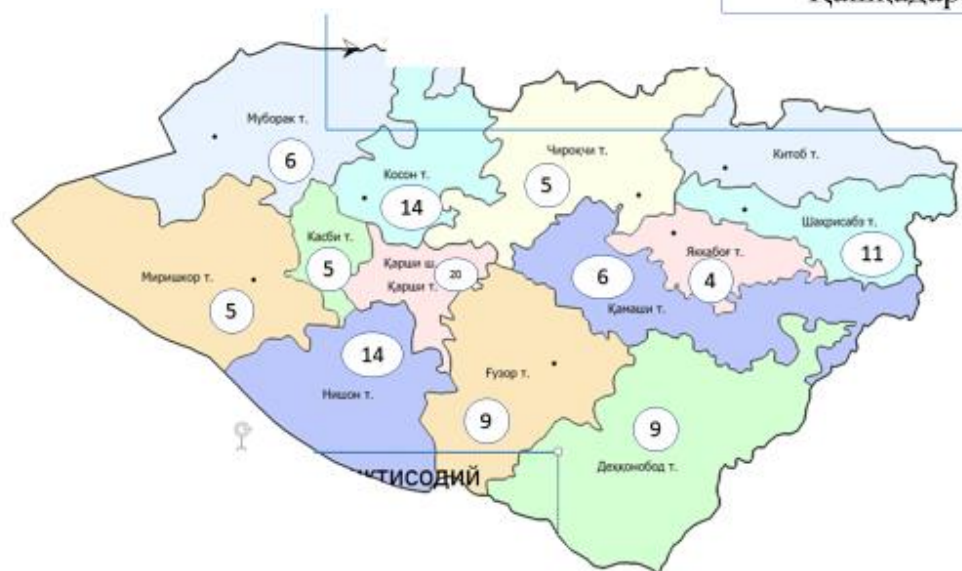
101

Жиззах вилояти



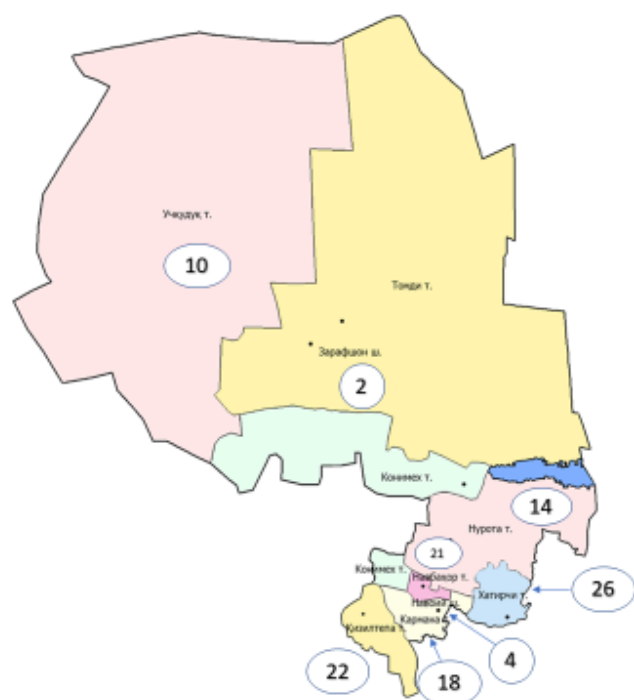
39

Қашқадарё вилояти



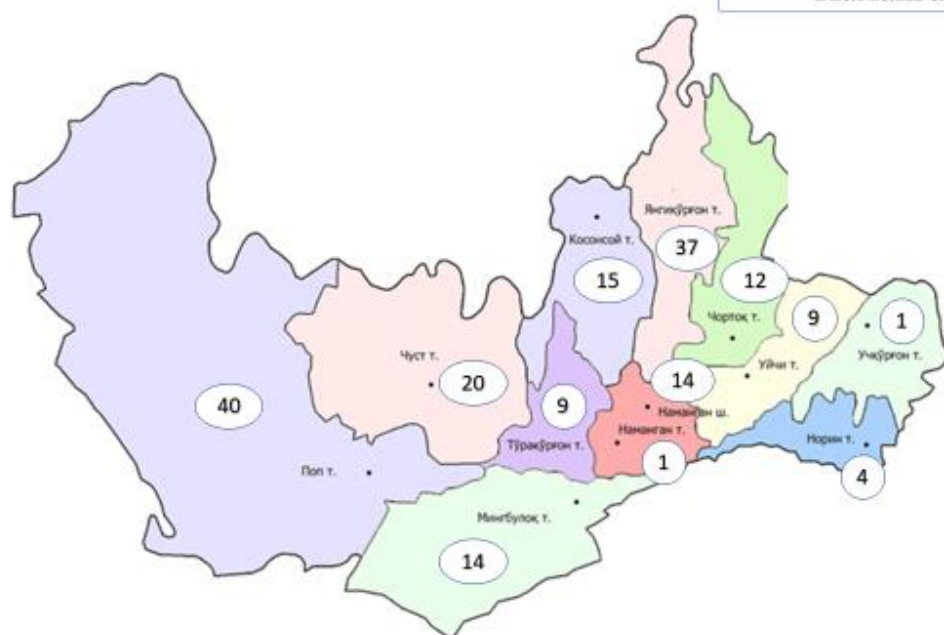
109

Навоий вилояти

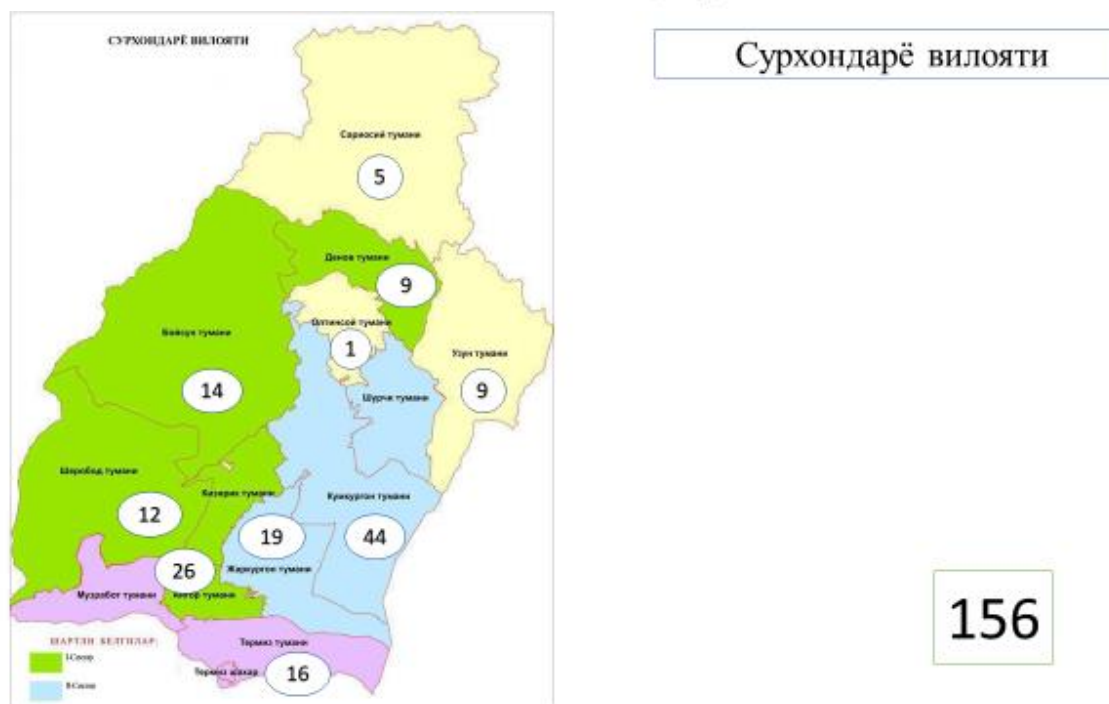


117

Наманган вилояти



176



Сирдарё вилояти

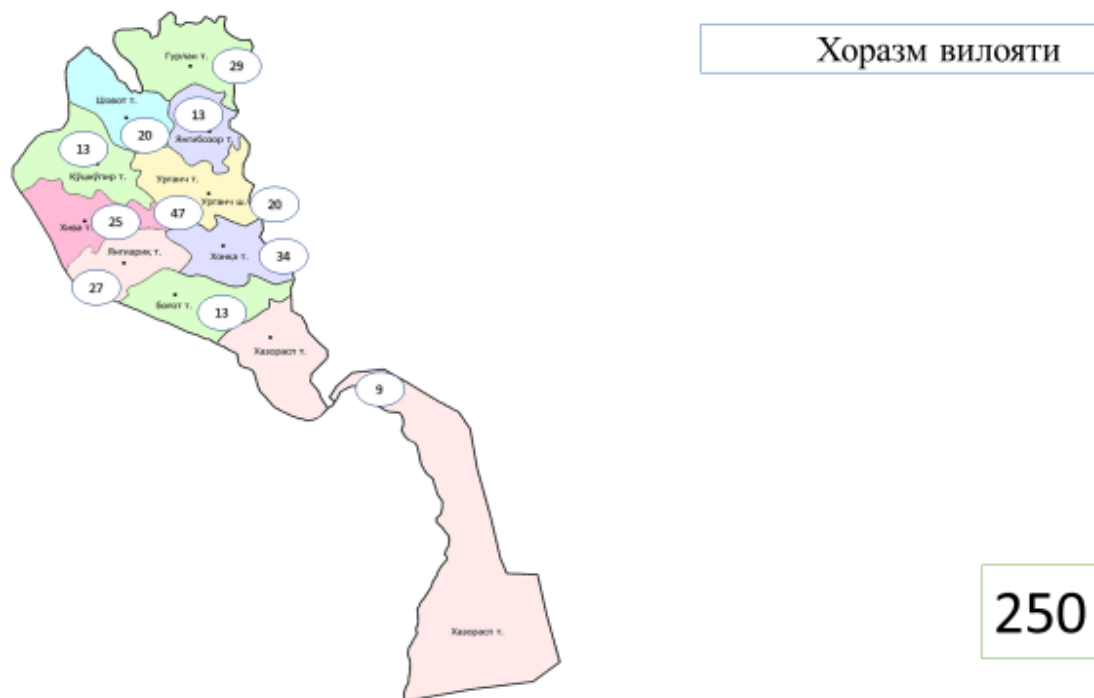


89

Тошкент вилояти



233



ИХТИОЗНИНГ ТАРИХИЙ ШАРХИ

Ирсий дерматологик касалликлар замонавий дерматовенерологияда ўрганишнинг муҳим соҳаси бўлиб қолмоқда. Улар орасида энг кўп учрайдиган патологиялар гуруҳи сифатида ихтиозиформ дерматозлар алоҳида ажралиб туради. Ихтиоз (юнонча "ichtys" сўзидан олинган бўлиб, "балиқ" деган маънони англатади; шунингдек, диффуз кератома, сауриаз ёки ихтиозиформ дерматоз сифатида ҳам танилган) терининг бутун юзаси ёки унинг катта қисмига таъсир қилувчи шохланиш жараёнларининг турли хил клиник ва генетик бузилишларининг мажмуидир. [Бочков Н.П., 1997; Горланов И.А. ва ҳаммуалл., 2016; Василченко Т.С. ва ҳаммуалл., 2020 ва бошқалар].

Ихтиоз тарихи жуда қадимий даврларга бориб тақалади. У ҳақидаги дастлабки маълумотлар милоддан аввалги IV-III минг йилликларга оид Қадимги Хитой ва Қадимги Ҳиндистон матнларида учрайди. Касалликнинг клиник кўринишини биринчи марта 1808 йилда Роберт Виллан тасвирлаб берган, 1842 йилда эса W. Wilson "балиқ тангачалари кўринишидаги тери касаллиги" атамасини фанга киритган.

Артур Конан Дойл "Шерлок Холмс архиви" туркумига кирувчи "Оқ юзли одам" (1926) ҳикоясида сауриаздан азият чекаётган инсоннинг ёрқин бадиий образини яратган: "Шубҳасиз, бу псевдопроказнинг ёки ихтиознинг ҳолати... Бу жирканч ва даволаш қийин бўлган тери касаллиги, бахтимизга, юқумли эмас."

Ихтиознинг кўпчилик турлари соғлиқнинг умумий ҳолатига таъсир кўрсатмайди, шу сабабли бу беморларнинг кўпайиш функцияси жиддий бузилмаган. Шундай бўлса-да, ихтиознинг аксарият турлари кам учрайдиган касалликлар ҳисобланади. Демак, бу касалликларда мутациялар частотаси жуда паст ва бундай бузилишлар минг йиллар олдин ҳам мавжуд бўлган, деб тахмин қилиш мумкин. Бироқ ихтиоз тарихи 1731 йил 16 мартдан бошланади. Ўша куни инглиз астрономи Жон Мечин Лондон Қироллик жамиятига ўзига хос "тери касаллиги" билан оғриган 14 ёшли болани кўрсатади. Бу бола Эдвард Ламберт эди. У соғлом ота-онадан туғилган бўлиб, игнасимон ихтиознинг жуда оғир шаклидан азият чекарди. Даҳшатли тери касаллигига қарамай, у турмуш қуриб, машҳур Ламберт оиласининг асосчиси бўлди ва олтига касал фарзанд кўрди. У узоқ умр кўриб, 1806 йилда 90 ёшида бахтсиз ҳодиса туфайли вафот этди. Бу эса оғир тери касаллиги беморнинг умрини қисқартирмаганини исботлайди. Кўп йиллар давомида Эдвард Ламберт, унинг фарзандлари ва набиралари ярмаркаларда ўзларини намоиш этиб кун кўришди. Улар бутун Европа бўйлаб саёҳат қилишди, уларни "типратикан одамлар" деб аташди ва "янги турдаги одамлар" деб ҳисоблашди. 1801 йилда бу касалликка чалинган Эдвард Ламбертнинг икки набираси

Германияга борди. Кўпроқ этиборни жалб қилиш учун улар фақат эркак оила аъзолари касалликка чалинганини айтишди ва бу ёлғон маълумот 1802 йилда Тилезиус ака-укалар ҳақидаги ҳисоботда келтирилди. Европа бўйлаб саёҳат қилган икки ака-ука ўз касалликларининг ирсияти ҳақида ёлғон маълумот тарқатди. Улар ўз даврининг кўплаб тиббиёт арбоблари томонидан ўрганилгани сабабли, бу нотўғри маълумот бир қатор тиббий ҳисоботларда қайд этилди. Вазиятни янада чалкаштириб, 1933 йилда Кокейн бу оиланинг шажарасини тузди ва ҳатто икки авлодни қўшиб, касалликнинг фақат эркакдан-эркакка ўтишини кўрсатди. Аслида бу икки авлод мавжуд эмас эди.

1806 йилда Алиберт "ихтиозли садаф" ҳақида маълумот берди, бу одатдаги ихтиоз тўғрисидаги биринчи яхши ҳужжатлаштирилган хабар эди. 1966 йилда Уэллс ва Керр ихтиознинг аутосом-доминант ва Х-хромосомага боғлиқ рецессив шакллари ажратиб, уларнинг клиник ва эпидемиологик хусусиятларини тавсифлашди.

Фақат ўғил болаларда учрайдиган Х-хромосомага боғлиқ рецессив ихтиоз XIX аср бошларида тасвирланган бўлиб, унинг Х-хромосомага боғлиқ рецессив ирсийланиши 1920 йилларда аниқ аниқланган. 1966 йилда ушбу касалликнинг оддий ихтиоздан фарқланадиган клиник белгилари аниқланди. 1970 йилларнинг охирида унинг асосида ётган стероид сульфатаза етишмовчилиги аниқланди.

Эпидермолитик ихтиоз 1897 йилда Никольский томонидан аниқланган ва туғма ихтиознинг буллёз шакли деб номланган. 1902 йилдаёқ Брок туғма ихтиозиформ эритродермиянинг куруқ (нобуллёз) ва нам (буллёз) шакллари ўртасидаги фарқларни кўрсатиб берди. Эпидермиснинг ўзига хос гистопатологик хусусиятларига асосланиб, Фрост ва Ван Скотт 1966 йилда туғма ихтиознинг бу аутосом-доминант шакли учун "эпидермолитик гиперкератоз" атамасини киритдилар.

1954 йилда Аллендорф-Курт ва Маклин тиконсимон гиперкератоз ва кафт-товон кератодермияси бўлган оилани тасвирладилар. Антон Лампрехт ўтказган электрон микроскопик тадқиқотлар кератиноцитлар цитоскелетининг ўзига хос ультраструктуравий аномалияларини аниқлади. Дастлабки тавсифдан бошлаб аутосом-доминант ирсиятга эга бўлган бир нечта катта оилалар қайд этилган ва ихтиознинг ушбу шаклининг якка ҳолатлари тасвирланган.

1966 йилда Фрост ва Ван Скотт туғма буллёз бўлмаган ихтиознинг барча аутосомал-рецессив шакллари ифодалаш учун "пластинкасимон ихтиоз" атамасини киритдилар. Уилямс ва Элиас бу гуруҳни икки хил фенотипга ажратдилар: пластинкасимон ихтиоз ва туғма тироидсимон эритродермия. Булар ҳозирда оралик фенотипли давомийликнинг бир қисми сифатида тан

олинган. Замонавий таснифлаш тизимида касалликлар спектри, шунингдек, Арлекин ихтиози носиндромал аутосом-рецессив туғма ихтиоз тоифасига киради. Бироқ, касалликнинг деярли фарқланмайдиган клиник белгилари билан ихтиознинг жуда кам учрайдиган аутосом-доминант шакли ҳам тасвирланган.

Арлекин ихтиози - ихтиознинг энг оғир ва яққол шакли бўлиб, уни 1750 йилда руҳоний Оливер Харт тасвирлаган. 1900 йилда Рике тери шох қаватининг кескин қалинлашиши ва фолликуляр гиперкератознинг гистопатологик белгиларини аниқлади ҳамда бу касалликни туғма ихтиознинг бошқа турларидан ажратди. "Арлекин" атамаси, касалликка чалинган чақалоқларнинг юз тузилиши ва ромбсимон тангачалари комедия жанридаги "хизматкор" номли персонаж кийимига ўхшашлигидан келиб чиққан. Дастлаб, муддатидан олдин туғилиши ва ўлимга олиб келгани учун уни "Арлекин ҳомиласи" деб аташган, бироқ янги туғилган чақалоқларни парвариш қилиш ва ретиноидлар билан тизимли даволаш туфайли яшаб қолиш имконияти ошгач, "Арлекин чақалоғи" ёки "Арлекин ихтиози" атамалари қўлланила бошланди [Khan P. ва бошқ., 2009; Непр Ж. ва бошқ., 2020].

Италиялик дерматолог Комел 1949 йилда биринчи бор чизикли циркумфлекс ихтиознинг клиник хусусиятларини тасвирлаган. Кейинчалик америкалик дерматолог Нетертон CIE фенотибли болада соч поясининг аномалиясини аниқлади ва уни "бамбук сочлари" деб атади. 1964 йилда Уилкинсон ва ҳамкасблари туғма ихтиоз, инвагинат трихорексис ва атопия учлигини Нетертон синдроми сифатида тавсифладилар. Кейинчалик бу касаллик ихтиозиформ эритродермия, кулоқ атрофидаги маҳаллий ихтиоз ва терининг доимий қипиқланиши каби турли хил тери кўринишларини ўз ичига олиши аниқланди.

Ихтиознинг турли шакллариининг этиологияси, патогенези ва хусусиятлари ҳақидаги тарихий қарашлар асосан касалликнинг клиник кўринишларига асосланган эди. XIX асрда "Арлекин ҳомиласи" каби шакллар, шунингдек, Брока ихтиозининг буллёз ва нобуллёз турлари тасвирланган. Айнан Брок "туғма ихтиозсимон эритродермия" атамасини таклиф этган. 1806 йилда Алиберт ўз асарларида аутосом-доминант оддий ихтиоз ҳақида эслатиб ўтган. Касалликнинг табиати ҳақидаги тубдан янги маълумотлар фақат 1966 йилда пайдо бўлди. Ўшанда Фрост ва ван Скотт аутосом-доминант "эпидермолитик гиперкератоз" билан буллёз дерматозлар ўртасидаги фарқларни батафсил тасвирлаб бердилар. Бу ихтиозни ўрганишда муҳим қадам бўлди.

ИХТИОЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ

Аҳоли орасида ихтиознинг турли шакллари турлича учрайди. Оддий ихтиоз тахминан ҳар 100 кишидан бирида кузатилса, Х-хромосомага боғлиқ ихтиоз ҳар 2000 эркадан бирида намоён бўлади (аёллар фақат рецессив генни ташувчи ҳисобланади). Аутосом-рецессив турлар, жумладан ламелляр (пластинкасимон) ихтиоз анча кам учрайди — ўртача ҳар 100 000 чақалоқдан бирида кузатилади. Туғма буллёз ихтиозиформ эритродермия ва турли генетик синдромлар таркибига кирувчи ихтиозлар янада камроқ учрайди — статистик маълумотларга кўра, улар тахминан ҳар 300 000 боладан бирида аниқланади. Энг кенг тарқалган тури оддий ихтиоз бўлиб, унинг учраш даражаси ҳар 100 дан 250 000 кишигача ўзгариб туради. Барча ихтиоз ҳолатларининг 95 фоизидан ортиғини ташкил этувчи бу касаллик чақалоқлик даврида — ҳаётнинг биринчи йилида ёки ҳатто туғилишдан бошлаб намоён бўлади. Жинс ёки этник келиб чиқишга кўра сезиларли фарқлар йўқ ва ёшга қараб касаллик кечишининг яхшиланиши кузатилади [Суворова К.Н. ва ҳаммуал., 1990; Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н., 1995; 1999].

FLG мутацияларининг частотаси умумий аҳоли орасида 8-10 фоизни ташкил этади. Филаггрин мутацияларининг спектрлари аждодий популяцияларга қараб фарқланади, бунда R501X ва 2282del14 генлари европаликлар орасида энг кенг тарқалган ҳисобланади. Улар Осиё популяцияларида камроқ учрайди, бу ерда 3321del1A гени энг кенг тарқалган (бу ген Европада мавжуд эмас), E2422X гени эса ҳам Европа, ҳам Осиё популяцияларида кузатилади. R224x ва S3247X генларининг мутациялари Европада ҳам мавжуд, бироқ камроқ частотада учрайди. Шу билан бирга, 3331del1A гени Японияда ҳам кенг тарқалган [Талникова Е.Е. ва ҳаммуаллифлар, 2015; Wells P.C. ва бошқалар, 1966; Vahlquist A. ва бошқалар, 2010; Yoneda K., 2016; Diociaiuti A. ва бошқалар, 2021; Sun Q. ва бошқалар, 2022].

Пластинкасимон ихтиоз билан боғлиқ мутациянинг ғайриоддий юқори частотаси (TGM1, с.1187 G>A) Эквадорнинг Манаби вилоятида қайд этилган [Esperon-Moldes U.S. ва бошқалар., 2019]. Кейинчалик худди шундай мутация Галисияда (Испаниянинг шимоли-ғарбий қисми) истиқомат қилувчи беморда аниқланди. Тадқиқотчилар эквадорлик беморлар ва таққосланадиган назорат популяциясида ушбу мутацияга яқин соҳадаги генетик ўзгарувчанликни таҳлил қилиш орқали с.1187 G>A мутациясининг тахминий ёшини ҳисоблаб чиқдилар. Шунингдек, улар ушбу мутациянинг Эквадордаги ташувчилари учун сўнгги умумий аجدодгача бўлган вақтни (TMRCA) аниқладилар. Олинган маълумотларга кўра, мутациянинг ёши тахминан 41 авлодни (тахминан 1025 йил аввал) ташкил этади. Шу билан бирга, Эквадор

популяциясида с.1187 G>A ташувчи гаплотипларнинг ТМРСА си атиги 17 авлодни ташкил этади, бу тахминан 425 йилга тенг.

Олинган генетик маълумотларга асосланиб, тадқиқотчилар мутациянинг маҳаллий келиб чиқиши мумкинлиги ҳақида хулосага келдилар. Бунда ушбу мутацияга эга бўлган гаплотипларнинг бир қисми (16% дан 30% гача) эҳтимол Европа илдизларига эга эканлиги аниқланди. Шунингдек, с.1187 G>A варианты эквадорлик ташувчиларининг гаплотиплари тўғрисидаги маълумотларга асосланган демографик ўзгаришлар таҳлили, тахминан 20 авлод олдин популяция ўсиши бошланганлигини кўрсатмоқда. Бу эса Манаби вилоятида асосчининг сўнгги таъсири ҳақидаги фаразга мос келади. Ушбу мутациянинг келиб чиқиши ҳақида иккита асосий фараз илгари сурилмоқда: биринчиси, у минг йилдан ортиқ вақт олдин Испания ҳудудида (эҳтимолий ўчоғи Галисия деб ҳисобланади) пайдо бўлиб, кейинчалик 400 йил олдин мустамлака даврида Эквадорга ўтган; иккинчиси эса, иккала ҳудудда ўхшаш мутациянинг мустақил равишда юзага келиш эҳтимолини назарда тутаяди. Манабининг географик жойлашуви ва ижтимоий тузилишининг ўзига хос хусусиятлари, эҳтимол, асосчининг таъсири ривожланишига ҳисса қўшган. Бу эса маҳаллий аҳоли орасида TGM1 с.1187 G>A мутациясининг юқори частотада учрайдолигини тушунтиради.

Шуни таъкидлаш жоизки, филаггрин функциясининг йўқолишига олиб келадиган мутациялар атопик дерматит учун асосий генетик мойиллик омили ҳисобланади - атопик дерматит билан оғриган беморларнинг 30-40 фоизда оддий ихтиознинг клиник белгилари кузатилади.

Ихтиоз билан касалланган беморларнинг умр кўриш давомийлиги кўп жиҳатдан касалликнинг аниқ турига боғлиқ. Баъзи ҳолларда ўлим туғилгандан кейинги дастлабки ойлардаёқ юз беради, касалликнинг бошқа шаклларида эса ўлим кўпинча 10 ёшгача бўлган болаларда кузатилади. Ўлимнинг асосий сабаби асоратлар ва ҳамроҳ касалликлардир. Ихтиозда терининг сурункали яллиғланиши хавфли ўсмаларнинг пайдо бўлиш хавфини оширади.



1-расм

Оддий ихтиоз билан оғриган бемор

Х-хромосомага боглик ихтиоз муаммоси бўйича Шимолий Кавказда кўргазмали тадқиқотлар ўтказилган [Василева Т.А. ва бошқалар., 2023].

Муаллифлар Шимолий Кавказ азалдан турли тилларда сўзлашувчи ва анъанавий турмуш тарзини юритувчи кўплаб ўзига хос этник гуруҳларнинг маскани бўлиб келганини таъкидлаганлар. Бу хилма-хиллик, чамаси, кенг тарқалган ирсий касалликларни келтириб чиқарувчи турли хил мутацияларнинг тўпланишига олиб келган. Х-хромосомага боглик ихтиоз оддий ихтиоздан кейин генодерматознинг иккинчи кенг тарқалган шакли ҳисобланади. Шимолий Осетия-Алания Республикасидан Х-хромосомага богликихтиозга чалинган учта қариндош бўлмаган, турли этник келиб чиқишга эга оилалардан - қўмиқ, туркман-месхетин ва осетин - саккиз нафар бемор текширилган. Беморлардан бирида касалликни келтириб чиқарувчи вариантларни аниқлаш учун NGS технологияси қўлланилган. Қўмиқ оиласида STS генини ўз ичига олган Х-хромосоманинг қисқа елкасида маълум патоген гемизигот делеция аниқланган. Кейинги таҳлиллар натижасида муаллифлар худди шу делеция турк-месхетин этник гуруҳига мансуб оилада ҳам ихтиознинг сабаби бўлиши мумкинлигини аниқлашган. Осетин оиласида эса наслдан-наслга ўтадиган STS генидаги нуклеотиднинг эҳтимолий патоген ўзгариши топилган. Муаллифлар текширилган учта оиланинг саккиз нафар беморида XLI мавжудлигини тасдиқлашган. Гарчи қўмиқ ва туркман-месхетин оилаларида Х-хромосоманинг қисқа елкасида ўхшаш гемизигот Делециялар аниқланган бўлса-да, уларнинг умумий келиб чиқиши эҳтимолдан

йироқ. Делецияга эга аллелларнинг суд-тиббий STR маркерлари ҳар хил эканлиги аниқланган. Бироқ, рекомбинациянинг юқори маҳаллий частотаси туфайли аллелларнинг умумий гаплотипини кузатиш қийин. Муаллифлар делеция тавсифланган ва такрорланувчи белгига эга бошқа популяцияларда рекомбинациянинг "қайноқ нуқтаси"да de novo пайдо бўлиши мумкинлигини тахмин қилишган. Муаллифлар Осетия-Алания Республикасининг бир ҳудудида яшовчи турли этник келиб чиқишга эга оилаларда Х-хромосомага боғлиқ ихтиознинг турли молекуляр-генетик сабабларини тавсифлашган, бу эса ҳатто бир туман доирасида ҳам мавжуд бўлган репродуктив тўсиқларни кўрсатиши мумкин.

Sun Q. ва бошқалар [2022] томонидан ўтказилган тадқиқотларда дунёнинг турли минтақаларидан 1000 нафар болага оид маълумотлар келтирилган: АҚШ - 75%; Лотин Америкаси - 12%; Канада - 4%; Европа - 3%; Осиё - 3%; Африка - 2%; Яқин Шарқ - 1%; Австралия ва Янги Зеландия - 1%. 869 нафар беморда турли касалликлар билан боғлиқ генларнинг 32 та варианты аниқланди. Кўп ҳолларда ихтиоз касаллиги билан боғлиқ бўлган KPT10 гени энг кўп учраган.

Ирсий ихтиоз дерматозлари кам учрайдиган тери касалликлари гуруҳини ташкил этиб, тери қопламанинг катта қисмини қамраб олувчи қипиқланиш, гиперкератоз ва доимий бўлмаган эритема билан тавсифланади [Sybert V.P.,1997]. Францияда туғма ихтиоз ва унинг турли клиник шакллариининг тарқалиши баҳоланган [Dreyfus I. ва бошқалар, 2014]. Тадқиқотда Франциянинг 5 та ҳудудида "қайта-қайта аниқлаш" усули қўлланилган. Туғма ихтиознинг барча шакллари (жуда енгил шакллардан ташқари) ҳаёт сифатига таъсир қилиши аниқланган. Бундай шакллар билан оғриган беморлар аввал хусусий клиникаларда, сўнгра давлат касалхоналарида текширувдан ўтадилар. Бироқ, ихтиоз бемирлари рўйхати тўлиқ бўлмаслиги мумкин, чунки баъзи беморлар самарали даволаниш йўқлиги туфайли даволанишни тўхтатиб, "соғлиқни сақлаш тизимидан чиқиб кетишлари" мумкин. Ишончлироқ маълумотлар олиш учун камида 3 та манба ишлатилди: кам учрайдиган касалликлар бўйича ихтисослашган марказлар маълумотлари, Франция ихтиоз уюшмаси ва "Ихтиоз нима?" номли Facebook ижтимоий тармоғи гуруҳи. Тадқиқот Франциянинг 5 та минтақасида (Аквитания, Бургундия, Луара, Пиреней, Прованс) 6 ҳафта давомида ўтказилди. Беморлар билан телефон ёки электрон почта орқали боғланиб, розилик олинди. Танловнинг вақт ва маконда вакиллик қилишини текшириш учун барча беморларнинг почта индекси ва кўрсатилган манзилда яшаш-яшамаслиги аниқланди. Тиббиёт марказларида рўйхатда турган беморларга ихтиознинг клиник ташҳиси қўйилди. Бошқа икки

манбадан олинган беморлар учун ихтиознинг клиник шакллари бўйича маълумотлар тақдим этилмади. Статистик маълумотларни олиш учун максимал вазнли ахборот мезонига (wAIC) эга модель ишлатилди. Танланган модель ихтиоз билан оғриган беморлар сонини бир неча даражада баҳолаш, ҳар бир вилоят ва умумий ҳудудлар учун ҳисоблаш, шунингдек, ёш гуруҳлари ва тери жараёнининг оғирлик даражасини баҳолаш имконини берди. Статистик маълумотларни олиш учун максимал вазнли wAIC ахборот мезонига эга бўлган моделдан фойдаланилди.

Муаллифлар томонидан ихтиёз касаллигига чалинган 119 нафар бемор аниқланди. Ихтиёзнинг глобал тарқалиши ҳар 1 миллион аҳолига 13,3 беморни ташкил этди. Касалликнинг ёш гуруҳлари бўйича тарқалишини ўрганишда 15 ёшгача бўлган беморлар орасида 23 ва 15 ёшдан ошган беморлар орасида 11 ҳолат қайд этилди. Беморларнинг 85 фоиздан ортиғида ихтиёзнинг носиндромал шакли аниқланган бўлиб, уларнинг 2/3 қисмида аутосом-рецессив туғма ихтиёз ташхиси қўйилган. Х-хромосомага боғлиқ ихтиёз ҳар 1 миллион эркакка 4,9 беморда кузатилди. Беморларнинг 15 фоиздан камроғида синдромли ихтиёз ташхиси қўйилган бўлиб, унинг тахминий тарқалиши ҳар 1 миллион кишига 1,9 ни ташкил этди. Бунда Нетертон синдроми энг кўп учрайдиган ҳолат сифатида қайд этилди.

2018-2019 йилларда ўтказилган Италия кўп марказли тадқиқоти [Абени Д. ва бошқалар, 2021] маълумотлари мавжуд. Ушбу тадқиқотда Италия ихтиёз беморлари ассоциацияси билан ҳамкорликда туғма ихтиёзни даволаш бўйича 5 та марказ иштирок этган. Аутосом-рецессив туғма ихтиёз (АРТИ) билан оғриган беморлар текширилди: ламелляр ихтиёз, ихтиёзиформ эритродермия ва Арлекин ихтиёзи. Касалликнинг клиник оғирлиги 19 та белги ва аломатлар рўйхати ёрдамида баҳоланди (масалан, эктропион, тери шилиниши, қулоқ супрасининг деформацияси ва бошқалар). Клиник хусусиятлар мавжуд бўлганда 1 балл ва бўлмаганда 0 балл билан баҳоланди (умумий балл 0-19 оралиғида бўлди).

Тадқиқотда иштирок этишга мос келган 102 нафар бемордан 8 нафари иштирок этишдан бош тортди. Шундай қилиб, жавоб берганларнинг улуши 92,2% ни ташкил этди. Тадқиқотга 52 нафар болалар киритилган, қолганлари эса катталар эди. Беморларнинг аксариятида (83%) ламелляр ихтиоз, ундан кейин туғма ихтиозиформ эритродермия (14,9%), шунингдек, 2 нафар болада Арлекин ихтиози кузатилган. Кўп учрайдиган белгилар ва асоратлар қуйидагилар эди: кафт ва товон кератодермияси (68,1%), йирик тангачалар (43,6%), нохуш ҳид (33,0%), кейинчалик ёриқлар (29,8%), эктропион (28,7%), ташқи қулоқ деформацияси (19,1%), шунингдек, такрорланувчи инфекциялар (19,0%). Қичишиш жуда кенг тарқалган аломат (85,1%) бўлиб, гипогидроз ҳам (74,5%) кўп учрайди. Молекуляр-генетик тадқиқотлар 49

(52,1%) беморда ўтказилди, бунда асосан қуйидаги генлар аниқланди: ABCA12, ALOX12B, ALOXE3, CYP4F22, NIPAL4.

Таъкидлаш жоизки, 2013-2014 йилларда Ҳиндистонда туғма ихтиоз бўйича клиник-эпидемиологик тадқиқот ўтказилди, чунки ўша пайтгача ушбу генодерматознинг демографик профили ҳақида маълумотлар мавжуд эмас эди. Бир йил давом этган тадқиқот мобайнида туғма ихтиоз билан касалланган 106 нафар бемор аниқланди. Улар орасида оддий ихтиоз (74,5%), ламелляр ихтиоз (9,5%), Х-хромосомага боғлиқ ихтиёз (9,4%) билан оғриган беморлар, шунингдек, Нетертон синдроми билан касалланган бир нафар бемор ҳам қайд этилди.

Беморларнинг энг кўп сони 0 ёшдан 10 ёшгача бўлган гуруҳда кузатилди. Эркак беморлар умумий соннинг 65 фоизини, аёллар эса 35 фоизини ташкил этди. Беморларнинг 51,9 фоизи қишлоқ жойларидан, 48,1 фоизи эса шаҳарлардан эди. Ихтиознинг ҳар бир шакли учун қичишиш, эритема, тирноқ пластинкалари ва қулоқ супрасининг зарарланиши каби белгилар бўйича баъзи клиник хусусиятлар аниқланди.

Беморларнинг насл-насаби ҳам ўрганилди ва улар хилма-хиллик билан ажралиб турди. Масалан, ламелляр ихтиоз билан оғриган беморлар орасида ака-ука ёки опа-сингилларидан ташқари, ота-онаси ёки бошқа қариндошлари касалликка чалинган бемор топилмади. Демак, ўтказилган тадқиқотларда ламелляр ихтиознинг аутосом-доминант тури билан оғриган беморлар учрамади. Бу ирсият тури Ҳиндистонда ҳеч қачон аниқланмаган, гарчи у ҳақида Германия, Франция ва Швецияда маълумот берилган. Эътиборли жиҳати шундаки, беморларнинг 40 фоизида атопия аниқланган, аммо мавжуд адабиётларда ламелляр ихтиоз ва атопия ўртасидаги боғлиқлик ҳақида маълумотлар йўқ. Келтирилган маълумотлар шуни кўрсатадики, турли популяциялар ҳар бир аниқ генодерматоз учун ўзига хос генотипик ва фенотипик хусусиятларга эга.

В.Н.Максимов ва ҳаммуаллилари [2007] томонидан Новосибирск аҳолиси популяциясида ва ихтиоз билан оғриган беморларда филагтрин генидаги 2282del4 делецияси ҳақидаги маълумотлар тақдим этилган. Тадқиқотда диспансер ҳисобида турувчи оддий ихтиоз билан оғриган 50 нафар бемор (14 нафар эркак ва 36 нафар аёл) иштирок этган. Уларнинг 10 нафарида касалликнинг спорадик ҳолатлари кузатилган, 28 та оиладан чиққан 40 нафар беморда эса касаллик оилавий хусусиятга эга бўлган. Пробандларда яққол клиник белгилар устунлик қилган (91%), уларнинг қариндошларида эса ўхшаш аломатлар камроқ учраган (65%).

Популяцион маълумотларни таҳлил қилиш учун 25-64 ёшли Новосибирск шаҳрининг 881 нафар аҳолисидан (445 нафар эркак ва 436 нафар

аёл) танлама шакллантирилган. ДНК қондан фенол-хлороформ усули билан ажратиб олинган ва генотиплаш фланкирловчи праймерлар ёрдамида ПЗР орқали амалга оширилган. Намуналарнинг бир қисми ABI Prism 310 қурилмасида автоматик кетма-кетлаш усули билан текширувдан ўтказилган.

10 та спорадик ҳолатнинг 5 тасида (50%) делеция аниқланган. Оилавий ҳолатлар гуруҳида (40 киши) делеция гетерозигот ҳолатда 18 беморда (45%), бир беморда эса гомозигот ҳолатда топилган. 881 кишилиқ популяция танламада 34 иштирокчи (3,9%) гетерозигот делеция ташувчиси бўлиб чиққан. Ушбу маълумотлар хорижий тадқиқотлар натижалари билан таққосланади: Шотландияда делеция ташувчилиқ частотаси 3,8% ни (текширилган 1008 нафар ўқувчидан 38 таси гетерозигот), Ирландияда эса 2,2% ни (186 кишидан 4 нафари) ташкил этган.

Шундай қилиб, текширилган популяцияда делеция ташувчилари орасида оддий ихтиоз нисбатан кам учрайди. Тадқиқот муаллифлари 2282del4 ёки P501X мутациялари бўлган гетерозиготаларда 12 та такрорланишли аллел билан биргаликда оддий ихтиоз ва атопик дерматитнинг клиник белгилари эҳтимоли, такрорланишлар сони камроқ бўлган аллел ташувчиларига қараганда пастроқ, деган хулосага келишди.

Шу муносабат билан баъзи мамлакатларда оддий ихтиознинг тарқалиш даражасини кўрсатиш лозим.

3-жадвал

Автор	Страна	Год	Популяционная частота
Wells R.S. et al.	Англия	1966	1:250 – 1:350
Мутелевич-Арсланагич Н.	Югославия	1992	0,77:100 000
Зверькова Ф.А.	Россия	1994	1:20 000
Ким И.К.	Казахстан	1995	20,8:100 000
Максимова Ю.В.	Россия г.Новосибирск	2001	1:9600

ИХТИОЗНИНГ ЭТИОЛОГИЯСИ ВА ПАТОГЕНЕЗИ

Умумлашган ихтиоз ихтиознинг 28 хил тури ва касаллиқнинг синдромал шакллари ни ўз ичига олади. Ҳозирги кунда ихтиознинг ҳам синдромал, ҳам носиндромал шакллари нинг ривожланишига масъул бўлган 50 дан ортиқ генларнинг мутациялари аниқланган. Бу мутациялар турли биологик

жараёнларга таъсир кўрсатади: кератиноцитлар оксилларининг шаклланиши, липидлар алмашинуви, хужайралараро липидлар ва контактларнинг йиғилиши ҳамда ташилиши, ДНК транскрипцияси ва таъмирланиши [Антонов А.Г. ва ҳаммуал., 2009; Рижко П.П. ва ҳаммуал., 2010; Гараева З.Ш., 2013; Дворянкова Е.В. ва ҳаммуал., 2019; Смитх Ф., 2003; Акияма М., 2011].

Оддий ихтиоз (шунингдек, вульгар, доминант ёки оддий ихтиоз деб ҳам аталади) тўлиқ бўлмаган пенетратсия ва ўзгарувчан экспрессивлик билан аутосом-доминант тарзда ирсийланади. Генетик нуқсон профилаггрин кератогиалин гранулалари оксили экспрессиясининг бузилишидан иборат бўлиб, бу тери шох қаватининг тузилиши ва вазифасига таъсир кўрсатади. Касаллик патогенезида бир нечта генлар иштирок этиши тахмин қилинади: улардан бири профилаггрин (FLG) экспрессиясига таъсир қилса, бошқаси филаггрин парчаланишига жавобгар бўлган каспаза-14 (CASP14) га таъсир кўрсатади [Kirchmeier P. ва бошқалар., 2017].

Турли популяцияларда ўзига хос мутацион хусусиятлар аниқланган. Масалан, Саудия Арабистони беморлари орасида филаггрин генининг IV тури устунлик қилади [Alakloby O.M. ва бошқалар., 2023]. Энг кенг тарқалган мутациялар - R501X ва 2282del4 - филаггрин танқислигига олиб келади, бу эса унинг ҳосилалари ишлаб чиқарилишини камайтиради. Натижада терининг шох қаватининг намланиши ва тузилмавий ташкил этилиши бузилади, бу эса терининг ортикча қуруқлигига ва эпидермиснинг ҳимоя вазифасининг ёмонлашишига сабаб бўлади.

Х-хромосома билан боғлиқ ихтиёз (син.: Х-хромосомага боғланган рецессив ихтиёз, қораювчи ихтиёз) Х-хромосомага боғланган рецессив ирсийланиш тури билан тавсифланади. Генетик нуқсон Хр22.32 локусидаги стероид сульфатаза генидаги мутациялардир. Ушбу фермент танқислиги эпидермисда холестерин сульфатнинг ортикча тўпланишига олиб келади. Бу эса корнеодесмосомалар протеолизини тўхтатиб, шохсимон тангачаларнинг ўта бирикишига ва ретенцион гиперкератоз пайдо бўлишига сабаб бўлади [Cavenagh A. ва бошқ., 2019].

Ихтиёзнинг аутосом-рецессив шакллари 10 дан ортик турли генлардаги мутациялар билан боғлиқ. Энг кўп учрайдиган мутациялар корнеотситларнинг липид қобиғини ҳосил қилишга масъул TGM1 генида кузатилади. ABCA12, CYP4F22, ALOXE3/ALOX12B, NIPAL4, CERS3, SDR9C7, PNPLA1, SLC27A4 ва LIPN генларидаги церамидлар биосинтези ва хужайралараро липид катламларини шакллантиришни бузадиган мутациялар камроқ учрайди.

◆ Пластинкасимон ихтиёз (ламелляр ихтиёз, коллодий ҳомила) аутосом-рецессив тарзда ирсийланади. Асосий генетик нуқсон - кератиноцитлар трансклутаминаза ферментини кодловчи TGM1 генидаги (14q11 хромосомаси)

мутациялар бўлиб, бу шохсимон қават тузилишининг бузилишига олиб келади. CYP4F22 ва CERS3 генларидаги мутациялар эпидермал тўсиқнинг муҳим таркибий қисми бўлган церамидлар танқислигини келтириб чиқаради.

◆ Нобуллёз туғма ихтиёзиформ эритродермия (коллодий ҳомила, қурук ихтиёзиформ эритродермия) ҳам аутосом-рецессив тарзда ирсийланади ва пластинкасимон ихтиёз билан умумий генетик механизмга эга.

◆ Туғма буллёз ихтиозиформ эритродермия (Брока эритродермияси, эпидермолитик гиперкератоз) кўпинча аутосом-доминант тарзда (тахминан ярим ҳолларда) наслланади, аммо оилавий анамнези бўлмаган тасодифий ҳолатлар ҳам учрайди. Генетик нуқсон эпидермиснинг тикансимон қаватидаги оралик филаментлар тузилишини таъминловчи кератинларни кодлайдиган KRT1, KRT2 ва KRT10 генларидаги мутациялар билан боғлиқ.

◆ Ҳомила ихтиози (Арлекин ҳомиласи, туғма кератоз, бачадон ичи ихтиози) аутосом-рецессив тарзда наслдан-наслга ўтади ва тўлиқ пенетрантлик билан намоён бўлади. Клиник ифодаланиши ўртачадан оғиргача ўзгариб туради. Деярли барча беморларда ABCA12 генидаги мутациялар аниқланган.

◆ Коллодий ҳомила кўп ҳолларда аутосом-рецессив тарзда наслланади ва деярли ҳар доим TGN1 генидаги мутациялар билан боғлиқ бўлади.

◆ Ихтиознинг синдромал шакллари ихтиоз етакчи белгилардан бири бўлган бир қатор кам учрайдиган касалликларни ўз ичига олади:

- Нетертон синдроми
- Руд синдроми
- Шегрен-Ларсон синдроми
- Юнг-Фогел синдроми
- Комелнинг чизикли ўровчи ихтиози
- Курт-Маклин игнали ихтиози
- Сименс буллёз ихтиози

Ушбу синдромал шакллар учун суякланиш, липид алмашинуви ва яллиғланиш реакцияларини тартибга солиш жараёнларида иштирок этувчи генларга таъсир қилувчи турли хил мутациялар тавсифланган [Kalyon С. ва ҳаммуал., 2019; Herz-Ruelas М.Э. ва ҳаммуал., 2021; Чулпанова Д.С. ва ҳаммуал., 2022].

Буллёз бўлмаган туғма ихтиозиформ эритродермия (ХКТ-10 бўйича Q80.8 коди) асосан аутосом-рецессив тарзда ирсийланадиган касалликдир. Бу

касаллик 14q11.2 ва 17p13.1 локусларига боғлиқ бўлиб, липоксигиназанинг турли генлари мутацияси билан алоқадор эканлиги аниқланган.

Буллёз (эпидермолитик, кератинопатик) ихтиозларга туғма буллёз ихтиозиформ эритродермия, Курт-Маклин игнали ихтиози (ХКТ-10 бўйича Q80.3 коди) ва Сименс типигаги буллёз ихтиоз (ХКТ-10 бўйича Q80.3 коди) киради. Барча буллёз ихтиозлар учун умумий бўлган хусусият - кератин генларининг мутациясидир. Бу мутация эпидермиснинг донатор ва юқори тикансимон қатламларининг вакуол дегенерациясига олиб келади, натижада терининг юзасида пуфакчалар ҳосил бўлади. Эътиборли жиҳати шундаки, бу ҳолатда пластинкасимон таначалар ўз липидларини ҳужайралараро бўшлиққа ажрата олмайди. Эпидермис қалинлашгани сари пуфакчалар пайдо бўлиш эҳтимоли камайиб боради.

Курт-Маклин игнали ихтиози - "ҳақиқий игнали ихтиоз" бўлиб, кератин-1 гени мутацияси билан боғлиқ. Туғма ихтиозиформ эритродермия сингари, Курт-Маклин ихтиози ҳам аутосом-доминант тарзда ирсийланади. Бироқ, ундан фарқли ўлароқ, клиник жиҳатдан эрозиялар кузатилмайди ва гистологик текширувда эпидермолиз аниқланмайди.

Сименс типигаги буллёз ихтиоз (эксфолиатив ихтиоз) аутосом-доминант типда ирсийланадиган барча ихтиозлар орасида энг энгили ҳисобланади. У кератин-2е генининг мутацияси билан боғлиқ. Ушбу шаклда кафт ва товон кератози кузатилмайди, терининг бошқа қисмларида гиперкератоз кучсиз намоён бўлади.

Арлекин ихтиози (ҳомила ихтиози) (ХКТ-10 бўйича Q80.4) геннинг тўлиқ пенетрантлиги билан аутосом-рецессив ирсийланиш турига эга. 2q34 хромосомада кодланган ABCA12 липид транспорти учун муҳим бўлган ген мутацияси аниқланган. Клиник кўринишларнинг оғирдан ўртача оғирликкача бўлган экспрессивлиги кузатилади [Коочек А. ва бошқ., 2014].

Тери ажралиши синдроми (пилинг-синдром) (ХКТ-10 бўйича Q80.8). Касаллик аутосом-рецессив типда ирсийланади. Акрал шаклларнинг асосида трансклутаминаза-5 (15q15.2 хромосомадаги TGM-5) генининг мутацияси ётади, умумлашган шаклнинг асосида эса корнеодесмозин (6p21.3 хромосомадаги CD5N) генининг мутацияси кўриб чиқилмоқда.

Нетертон синдроми (ХКТ-10: Q80.8) камдан-кам учрайдиган ирсий касаллик бўлиб, аутосом-рецессив йўл билан наслдан-наслга ўтади. Касалликнинг генетик сабаби 5q32 хромосомасида жойлашган SPINK5 генидаги мутациялар билан боғлиқ бўлиб, бу ген серин протеаза ингибитори Kazal-5 ни кодлайди. Касаллик ривожланишининг асосий механизми терининг шох қаватидаги протеазалар фаоллигининг ошишидан иборат. Бу эса эпидермис ҳужайраларини бирлаштирувчи тузилмалар - десмосомал

кадгеринларнинг парчаланишига олиб келади. Натижада терининг кучли равишда пўст ташлаши ва химоя вазифасининг бузилиши кузатилади.

Клиник кўриниши ихтиозиформ эритродермияни ўз ичига олади. Бунда тери қизаради ва қипиқланади, шунингдек, сочларда ўзига хос ўзгариш - "бамбук сочлари" деб аталадиган инвагинат трихорексиси пайдо бўлади. Беморларнинг териси юқори даражада таъсирчан бўлиб, бу уларни яллиғланиш жараёнлари ва инфекцияларга моил қилиб қўяди.

Вульгар ихтиоз FLG функцияларини йўқотишнинг гетерозигот мутациялари туфайли юзага келади, бу эса эпидермал тўсиқни бузадиган филаггриннинг мутлақ ёки нисбий танқислигига олиб келади. FLG 1q21 хромосомасидаги эпидермал дифференциация комплексида жойлашган. FLG гистидинга бой бўлган мураккаб, юқори даражада фосфорланган полипептид профилаггринни кодлайди. Профилаггрин эпидермиснинг донатор қатламида жойлашган Ф-туридаги кератогиалин гранулаларининг муҳим таркибий қисми бўлиб, филаггрин синтези учун дастлабки молекула вазифасини бажаради. Эпидермал терминал дифференциация жараёнида профилаггрин дефосфорланади ва серин протеазалари томонидан шох қаватидаги 10-12 та мономер филаггрин оксил молекулаларига парчаланади. Филаггрин гистидинга бой ва эримайдиган кўп функцияли таркибий оксил бўлиб, массаси 37 кДа, мугузланган хужайралар қобиғининг муҳим таркибий қисми ҳисобланади. Филаггрин кератин оралиқ филаментлари боғламларини агрегациялаш, текислаш ва тикиш орқали дифференциация пайтида текислайди, эпидермиснинг шох қавати цитоскелетининг механик барқарорлиги ва яхлитлигини оширади. Шох қават эпидермис орқали сув йўқотилишини ва аллергенлар, захарли кимёвий моддалар ва бошқа патогенларнинг киришини олдини олади, шунинг учун филаггрин тери тўсиғининг механик ва химоя функциясида муҳим роль ўйнайди. Шох қаватида FLG трансурокаин кислотаси ва пирролидонкарбон кислотаси каби моддаларга парчаланади. Бу табиий намловчи омиллар терини намлайди ва унинг кислоталилигини рН 2,8 даражасида сақлайди, терининг ёруғликка сезгирлигини, эластиклигини таъминлайди ҳамда тери юзасида микробларнинг ҳаддан ташқари кўпайишини чеклайди [Зверкова Ф.А., Ю1994; Джонс Р. ва ҳаммуал., 2007; Гафарова Ф.М. ва ҳаммуал., 2016; Горланов И.А. ва ҳаммуал., 2017;].

FLG танқислиги шох қаватнинг мўртлиги ва ўтказувчанлигини оширади. Механик тўсиқнинг бузилиши трансэпидермал сув йўқотилишини кўпайтиради ҳамда аллергенлар ва микроорганизмларга қарши иммунологик химояни заифлаштириб қўяди. Сув йўқотилиши терининг эластиклигини

кучайтиради, тери рН даражасининг ўзгариши эса кератиноцитлар нинг табақаланиш жараёнларига таъсир этади. Бемор аллергияларга кўпроқ таъсирчан бўлиб қолади, бу эса атопик дерматит, қўл экземаси ва аллергияк контакт дерматит ривожланиш хавфини оширади. FLG мутациялари мавжуд атопик дерматитли беморлар, бундай мутациялари бўлмаган беморларга нисбатан, оғирроқ дерматоз шаклини бошдан кечирадilar. Бунда олтин стафилококк ва герпес вируси инфекциялари, шунингдек, аллергияк сезувчанлик астмаси юқори частотада кузатилади.

Вульгар ихтиоз тўлиқ бўлмаган пенетрантлик (тахминан 83-96%) ва ўзгарувчан экспрессивлик билан аутосом-ярим доминант касаллик ҳисобланади. Шу сабабли, касалликнинг оғирлиги ҳатто бир оила аъзолари орасида ҳам фарқланиши мумкин. FLG мутациялари ҳам Кавказ, ҳам Осиё аҳолисида оддий ихтиозни келтириб чиқаради, аммо улар одатда маълум бир популяцияга хос бўлиб, бу гуруҳлар ўртасида турли хил ва баъзан бир-бирини истисно қилувчи мутациялар кузатилади. Оддий ихтиознинг қора танли аҳоли орасида тарқалиши паст кўринади, аммо бу кузатувларни тасдиқлаш учун қўшимча тадқиқотлар ўтказиш зарур. FLG гени учта кодловчи экзондан иборат. 1-экзон (15bp) 50 та кетма-кет полипептидни ўз ичига олади ва кодловчи эмас. Транскрипция ва трансляция 2-экзондан бошланади, юқори такрорланувчи 3-экзон эса профилаггрин полипептидларининг аксариятини кодлайди. Эронлик беморларда FLG генининг бутун кодини кетма-кетлаштириш учун қўлланилган узоқ масофали кесишувчи ПЗР усули мутация вақтида 1 ва 2 экзонлар кетма-кетлигида ўзгаришлар кўрсатмади. Ушбу тадқиқотда илгари тавсифланган 43 та бир нуклеотидли полиморфизм ва иккита янги вариант (p.S417S ва p.D1291N) аниқланди, аммо уларнинг барчаси зарарсиз эди. Европа аҳолисида энг кенг тарқалган FLG мутациялари ноль мутациялардир: R501X ва 2282del4. Шунингдек, 60 та қўшимча мутация аниқланган бўлиб, улардан 3321delA гени осиеликлар орасида, e2422x гени ҳам европаликлар, ҳам осиеликлар орасида кенг тарқалган. Бундан ташқари, R244x ва S3247X каби кам учрайдиган мутациялар ҳам мавжуд. Ушбу мутацияларнинг частотаси ва турлари турли популяцияларда фарқ қилади, аммо уларнинг барчаси флаггрин экспрессиясининг йўқолишига олиб келади. Гетерозигота ҳолатдаги p.Arg2037Ter генининг бошқа мутацияси маълумотлар базаларида 90% пенетрантлик билан патоген сифатида аниқланган. Ушбу мутация мутант транскриптига 2037-позицияда муддатидан олдин тўхташ кодонини киритади, бу эса қисқартирилган оксил ҳосил бўлишига сабаб бўлади. FLGдаги йигирма бешта вариант Хитой тадқиқотида ҳам аниқланган бўлиб, уларнинг 36 фоизи илгари қайд этилмаган. Кейинги авлод мақсадли кетма-кетлашуви FLG мутацияларида силжиш вариантларини

аниқлади. Бунга 11 та силжиш варианты ва 14 та маъносиз вариант, шу жумладан энг кенг тарқалган 3321delA гени киради.

ИХТИЁЗ ТАСНИФИ

Дастлаб ихтиёз таснифи тангачалар зичлигини баҳолашга асосланган (Ж.Даре ва П.В.Николский), бу эса ушбу дерматознинг қуйидаги шакллари ажратиб кўрсатишга хизмат қилган:

Ксероз

Оддий ихтиёз

Ялтироқ ихтиёз

Илонсимон ихтиёз

Тиканли ихтиёз

Калтакесаксимон ихтиёз

Аутосом-доминант ихтиёз

- оддий (оддий, ялтироқ, илонсимон)
- Брокнинг туғма буллёз ихтиёзиформ эритродермияси
- Сименс буллёз ихтиёзи
- Герман локал оддий ихтиёзи
- Ламберт игнасимон ихтиёзи
- Соннек криптохизми билан кечадиган оддий ихтиёз

Х-хромосога богликрецессив ихтиёз

- оддий Уэлс-Керр ихтиёзи
- Линх гипогенитализми билан ихтиёз

Кейинчалик ихтиёзнинг янада мураккаб шакллари таклиф қилинди, улар касалликнинг тарқалиш турини ҳам ҳисобга олган. Шундай қилиб, Потоцкий И.И. ва Куклин В.Т. генетик омилга асосланиб, ихтиёзнинг қуйидаги клиник шакллари ажратиб кўрсатадилар:

1. Ихтиёзларнинг ирсий шакллари

- 1.1. Аутосом-доминант ихтиёз:
 - 1.1.1. Вулгарис
 - 1.1.2. Оддий
- 1.2. Х-хромосомага боглик ихтиёз
 - 1.2.1. Ламелляр ихтиёз

- 1.2.2. Хомила ихтиёзи
- 1.2.3. Чизикли ўраб олувчи ихтиёз
- 1.2.4. Игнасимон ихтиёз

III. Ихтиёзнинг орттирилган шакллари

-III.1. Симптоматик

- III.1.1. А гиповитаминози
- III.1.2. Хавфли ўсмалар
- III.1.3. Қон касалликлари
- III.2. Қарилик ихтиёзи
- III.3. Дисксимон ихтиёз

Қуйидаги жадвалда туғма ихтиёзнинг асосий шакллари, уларнинг ирсийланиш турлари ва ушбу генодерматоз асосида ётувчи асосий генлар келтирилган.

4-жадвал

Заболевание	Тип наследования	Гены
Общие ихтиозы:		
Вульгарный (простой) ихтиоз	АД	FLG
Х-сцепленный рецессивный ихтиоз	ХР	STS
Аутосомно-рецессивные ихтиозы:		
Большие типы:		
Плод Арлекина	АР	ABCA12
Ламеллярный ихтиоз	АР	TGM1/NIPAL4/ALOX12B/ABCA12/ loci on 12p.11.2q13
Врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока	АР	ALOXE3/ALOX12B/ABCA12/CYP4F22/NIPAL4/TGM1/ loci on 12 p.11.2.q13
Малые варианты:		
Самопроизвольно выздоравливающий коллоидный плод	АР	TGM1, ALOX 12B, ALOX E3
Акральный самопроизвольно выздоравливающий коллоидный	АР	TGM1
Аннулярный эпидермолитический ихтиоз	АД	KRT1/KRT10
Ихтиоз Курта-Маклина	АД	KRT1
Эпидермолитический ихтиоз аутосомно-рецессивный	АР	KRT10
Эпидермолитический невус	Соматическая мутация	KRT1/KRT10
Другие формы:		
Лорикриновая кератодермия	АД	LOR
Вариабельная кератодермия	АД	GJB3/GLB4
Пилинг-ихтиоз	АР	Локус неизвестен
Врожденная ретикулярная ихтиозная эритродермия	АД	Локус неизвестен
Линейный кератоз – врожденный ихтиоз-кератодермия	АР	POMP

Туғма ихтиёзнинг кўплаб клиник шакллари ва кечиш вариантлари мавжуд бўлиб, уларни ҳар доим ҳам ушбу генодерматознинг мавжуд ишчи таснифларида изоHLАш имкони бўлмайди. Ихтиёз ташхисини қўйиш муаммосига ёндашувни ягона қилиш мақсадида Халқаро консенсус томонидан ушбу генодерматознинг қуйидаги таснифи таклиф этилган [Ожи В. ва бошқ., 2010]:

Синдромсиз туғма ихтиёз: бундай шаклнинг учраш частотаси ҳар 300 минг чақалоққа 1 тани ташкил этади.

Синдромли туғма ихтиёз: ҳар 200 минг кишидан бирида учрайди.

Орттирилган ихтиёз: ҳар 250 кишидан бирида учрайди.

Синдромсиз ихтиёзлар:

- Оддий ихтиёз
- Аутосом-рецессив туғма ихтиёз (ҳомила ихтиёзи, Арлекин ҳомиласи, ламелляр ихтиёз, туғма ихтиёзиформ эритродермия)
- Кератинопатик ихтиёз (эпидермолитик ихтиёз, юзаки эпидермолитик ихтиёз, Курт-Маклин ихтиёзи)

Синдромли ихтиёзлар:

- Х-хромосомага боғлиқ ихтиёз
- Марказий асаб тизимининг зарарланиши, соч патологияси, шунингдек ўлимга олиб келувчи бошқа шакллар

ХКТ-10 бўйича ихтиёз таснифи:

Q80.0 - Оддий ихтиёз (вульгар, аутосом-доминант)

Q80.1 - Х-хромосомага боғлиқ ихтиёз

Q80.2 - Пластинкасимон ихтиёз (ламелляр ихтиёз, коллоид бола)

Q80.3 - Брок туғма ихтиёзиформ эритродермияси

Q80.4 - Ҳомила ихтиёзи ("Арлекин ҳомиласи", бачадон ичи ихтиёзи)

Q80.8 - Бошқа туғма ихтиёз (туғма нобуллёз ихтиёзиформ эритродермия)

Матн тузатилди, белгилар олиб ташланди ва тузилма сақланди:

Ихтиознинг ирсий ва орттирилган шаклларида ташқари, юқорида қайд этилган муаллифлар гуруҳи тери қопламаларининг ихтиозсимон ҳолати билан кечадиган ирсий синдромларни алоҳида ажратиб кўрсатади: Нетертон синдроми, Рефсум синдроми, Руд синдроми, Шегрен-Ларсон синдроми, Юнг-Фогел синдроми, Попов синдроми. Таъкидлаш жоизки, синдромал ихтиознинг

барча шакллари нафақат тери қопламаларининг шикастланиши, балки кўплаб аъзолар ва тизимлар фаолиятининг жиддий бузилишлари билан ҳам ажралиб туради. Бу кўпинча беморларнинг ногиронлигига, баъзан эса ўлимига сабаб бўлади.

Суворова К.Н. (1990) таснифига кўра, ихтиозларнинг клиник кўринишига қараб қуйидаги шакллари фарқланади:

- Оддий ихтиоз - бутун тери қоплами зарарланади, тангачалар майда бўлади.
- Ялтироқ ихтиоз - йирик тери бурмаларидан ташқари бутун тери қоплами зарарланади, тангачалар кулранг-шаффоф мозаика шаклида жойлашади.
- Илонсимон ихтиоз - қўл-оёқларнинг ёзувчи юзаси, тананинг ён томонлари зарарланади, тангачалари йирик, кулранг-жигарранг тусда бўлади.

Ихтиозларнинг клиник кечиши оғирлигига кўра, И.В. Шуцкий (1988) ушбу генодерматознинг уч хил вариантыни ажратади:

- Янги туғилган чақалоқнинг ўлими билан кечадиган оғир шакл.
- Ҳаёт билан мос келадиган ўртача оғирликдаги шакл.
- Кечки шакл, бунда касалликнинг дастлабки белгилари бола ҳаётининг иккинчи ойида намоён бўлади.

Шундай қилиб, ихтиознинг кўплаб турли таснифлари мавжудлигига қарамай, уларнинг ҳар бирида генетик таркиб аниқ кўзга ташланади. Дерматознинг ирсий хусусиятини кўрсатиш учун уч авлодда кузатилган оилавий ҳолат мисолида клиник кузатув келтирилган.

Пробанд (III.1) туғилганидан бери оддий ихтиоз билан оғрийди. Эрта болалик давридан ҳозирги кунгача "Капалак болалар" рўйхатида туради. 12 ёшида ўтказилган кўрик натижаси: патологик жараён чекланган хусусиятга эга, зарарланиш майдони 10 фоизни ташкил этади. Кафт терисида йирик пластинкасимон пўст ташлаш ва кучайган чизикли нақш кузатилади. Субъектив сезгилар: вақти-вақти билан зарарланиш ўчоқларида кучсиз қичишиш пайдо бўлади.

Пробанднинг бувиси (I.1) псориаз билан оғрийди. Пробанднинг бобоси (I.2) клиник жиҳатдан соғлом. Пробанднинг амакиси (II.1) туғилганидан ихтиоз билан касалланган, бир ёшида тез-тез шамоллаш оқибатида вафот этган. Пробанднинг онаси (II.2) 11 ёшидан бошлаб псориаз билан оғрийди. Пробанднинг амакиси (II.3) туғилганидан бери енгил эктропион ва қулоқ супрасининг ривожланмаганлиги кузатилади.

Пробанднинг ўғай амакиси (II.4) чақалоқлик давридан бошлаб оддий ихтиоз билан оғрийди. Пробанднинг синглиси (III.2) туғилгандан қаттиқ танглай ёриғи кўринишидаги нуқсонга эга бўлиб, болалик даврида яхши клиник натижа билан жарроҳлик амалиёти ўтказилган. Пробанднинг ака-укалари (III.3 ва III.4) клиник жиҳатдан соғлом.

Шундай қилиб, оиладаги касалликнинг клиник манзараси ихтиознинг энг кенг тарқалган оддий шаклига мос келади. Ушбу оилада касаллик кечишининг ўзига хос хусусиятлари дерматознинг ўзгарувчан клиник кўриниши, касаллик белгиларининг эрта намоён бўлиши, пробанд қариндошларида оғир шакли, ҳамроҳ патология ва дисембриогенез стигмаларининг мавжудлигидан иборат.

ИХТИОЗНИНГ ПАТОГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ

Ихтиозларнинг клиник манзарасида асосий белги терининг турли даражада кўчишидир - енгил қуруқликдан тортиб, болаликдан ногиронликка олиб келиши мумкин бўлган жиддий эпидермис ўзгаришларигача, баъзи ҳолларда эса (масалан, "Арлекин ҳомиласи" синдромида) ҳаёт билан мос келмайдиган даражада бўлади. Шунингдек, "орттирилган ихтиоз" ҳам фарқланади, у терининг кўчиши билан тавсифланиб, ОИТС, лимфома, мохов, гипотиреоз, гломерулонефрит ва бошқа бир қатор касалликларнинг аломати сифатида юзага келади. Бундан ташқари, у айрим дори воситаларини (масалан, симетидин, никотин кислотаси ва бошқалар) қабул қилиш натижасида ҳам келиб чиқиши мумкин.

Ихтиознинг барча шаклларида ҳужайраларнинг терминал дифференциацияси ва эпидермиснинг мугузланиш жараёнларининг бузилиши кузатилади. Бу турли хил кератин ва таркибий оқсиллар (лорикрин, профилаггрин ва бошқалар) ишлаб чиқарилишига жавобгар генларнинг мутациялари ёки экспрессиясидаги носозликлар билан боғлиқ. Оддий ихтиоз ҳолатида филаггрин йўқлиги сабабли кератогиалин танқислиги кузатилади (мутация 1q22 хромосомада жойлашган). Касалликнинг ушбу шаклининг асосий патогистологик белгиси ретенцион гиперкератоз ва донатор қатламнинг йўқлиги ҳисобланади. Соч фолликулалари атрофидаги гиперкератоз "гиперкератотик тиқинлар" (фолликуляр гиперкератоз) ҳосил бўлишига олиб келади. Ихтиоз билан оғриган беморларда кўпинча соч фолликулалари сони камайиши, ёғ безларининг атрофияси ва тер безлари миқдорининг пасайиши кузатилади. Дермада қон томирлари атрофида лимфоцитар инфильтрация аниқланади.

Оддий ихтиознинг белгилари одатда ҳаётнинг учинчи ойидан кейин, баъзан эса кечроқ - 2-3 ёшда намоён бўлади.

Клиник жиҳатдан касаллик турли ўлчам ва рангдаги (оқишдан тўқ кулранг-корагача) тарқоқ тангачалар кўринишида намоён бўлади. Улар асосан қўлоқларнинг ёзувчи юзаларида жойлашади. Юз одатда бу жараёнга кам учрайди. Болдир терисидаги тангачалар йирикроқ ва тўқроқ бўлиб, кўпбурчак шаклини олади. Фолликуляр кератоз "қирғич" деб аталадиган аломатни келтириб чиқаради, аммо 30-40 ёшга келиб бу белгилар аста-секин йўқолиб, терининг нуқтали атрофиясини қолдиради.

Ихтиозлар кератинизация жараёнларини бузувчи ферментатив мутациялар туфайли келиб чиқадиган генодерматозлар гуруҳига киради. Кератиноцитларнинг нормал мугузланишидаги асосий омиллардан бири цитоплазматик мембрананинг ички юзасида ҳужайра мугуз пардасининг шаклланишидир. Бу жараён элафин, кератин оралик толалари, лорикрин, инволюкрин ва пролин тутувчи оксилларнинг тўпланиши орқали таъминланади. Улар орасида транsgлутаминаза таъсирида молекулалараро изопептид боғлар ҳосил бўлади.

Инсон организмида бешта ўзаро боғлиқ транsgлутаминазалар фаолият юритади:

- Транsgлутаминаза-1 - кератиноцитлар да мавжуд,
- Транsgлутаминаза-2 - тўқимага оид,
- Транsgлутаминаза-3 - эпидермал,
- Транsgлутаминаза-4 - XIII қон ивиш омили,
- Транsgлутаминаза-5 - эритроцитлардаги 4.2-йўлак оксили.

Кератиноцитлар мугузланишининг бузилишига олиб келувчи асосий мутациялар айнан TGM-1 гени (14q11 локуси) томонидан кодланадиган транsgлутаминаза-1 билан боғлиқ. Сўнгги йиллардаги илмий тадқиқотлар ихтиоз ривожланишида бошқа ферментлар ва уларнинг генларининг ҳам аҳамиятли эканлигини тасдиқлади. Масалан, ABC оксиллар оиласига мансуб ABCA12 мембрана транспортери тери липид тўсиғини шакллантиришда ҳал қилувчи роль ўйнайди. Унинг бузилиши ламелляр гранулаларнинг боғланишида нуқсонларга олиб келади, бу эса ўз навбатида терининг ҳимоя функцияларини йўқотишига сабаб бўлади.

Генетик омиллар ихтиёзнинг асосий сабаби бўлса-да, тадқиқотчилар тери жараёнининг кучайишига олиб келадиган ва даволанишни талаб қиладиган кўшимча омилларни ҳам ўрганмоқдалар. Улар орасида қалқонсимон без ва буйрак усти безлари фаолиятининг бузилиши, вегетатив асаб тизимининг издан чиқиши, ичак микробиотасининг мувозанатини йўқотиши, шунингдек А витаминининг танқислиги ва етишмаслиги мавжуд.

Т.С.Василченко ва ҳаммуаллифлар [2020] ихтиёз келиб чиқишининг асосий сабаблари ва патогенетик механизмларини таҳлил қилишди. Туғма ихтиёзнинг асосий клиник белгилари кўриб чиқилди, шунингдек ихтиёзнинг ламелляр ва эпидермиолитик шакллари ажратиб кўрсатилди. Муаллифлар ушбу касалликда моддалар алмашинувининг барча турлари бузилишини ва бу қон ҳамда сийдикда аминокислоталар миқдорининг кўпайиши, қонда холестерин даражасининг ошиши, паст ва жуда паст зичликдаги липопротеинлар миқдорининг кўпайиши, шунингдек организмда А витамини алмашинувининг сезиларли даражада бузилиши билан намоён бўлишини таъкидлашди. Ихтиёзда нафақат тери, балки организмнинг бошқа аъзо ва тизимлари ҳам зарарланишига эътибор қаратилиб, бу янги туғилган чақалоқнинг ҳаёти учун хавфли бўлиши мумкинлиги, баъзи ҳолларда эса ҳомиланинг бачадон ичида нобуд бўлиши кузатилиши айтиб ўтилди.

Ичак микробиотаси ўз хўжайинлари билан бирга эволюциялашган ва инсон организмнинг ажралмас қисмини ташкил этади. Туғилиш пайтида орттирилган микробиота хўжайиннинг ривожланишига параллел равишда ўсиб боради ҳамда бутун умр давомида ўзининг вақтинчалик барқарорлигини ва хилма-хиллигини сақлаб қолади. Геном кетма-кетлигини аниқлаш технологияси, биоинформатика ва културомика соҳасидаги сўнгги ютуқлар тадқиқотчиларга микробиотани, хусусан, унинг функцияларини аввалгига қараганда анча батафсил ўрганиш имконини берди. Тўпланган маълумотлар шуни кўрсатадики, микробиотанинг бир қисми ўзгармай қолса-да, унинг динамик таркибий қисмлари ошқозон-ичак трактига, чақалоқлардан тортиб кекса одамларгача, ибтидоий қабилалардан замонавий жамиятларгача ва турли соғлиқ ҳолатларига қараб ўзгариб боради. Ичак микробиотаси динамик бўлса-да, у инсон организмнинг иммунологик, метаболик, структуравий ва неврологик жиҳатларида баъзи асосий функцияларни бажаради. Ичак микробиотаси инсоннинг ҳам жисмоний, ҳам руҳий саломатлигига сезиларли таъсир кўрсатади. Ичак микробиотасининг ишлашини чуқур тушуниш натижасида терапия соҳасида соғлиқни яхшилайдиган пребиотиклар, пробиотиклар, дори воситалари ва фекал микробиота трансплантацияси каби жуда қизиқарли ишланмалар пайдо бўлди.

Ихтиоз каби терининг моноген касалликлари тери фаолиятининг кўплаб бузилишларига олиб келади. Бу бузилишлар генотипнинг тўғридан-тўғри биокимёвий оқибатларини, тери физиологиясидаги фенотипик ўзгаришларни ва тери микробиомасининг ўзгаришини ўз ичига олади. Тери микробиомасидаги ўзгаришлар ҳамда касалликнинг генотипик ва фенотипик таъсирлари ўртасидаги боғлиқлик экологик ва клиник нуқтаи назардан қизиқиш уйғотади. Бироқ, тарихан бу боғлиқликлар метагеном

профилларининг чекланганлиги ва ёш ҳамда маҳаллий/тизимли даволаш каби кўшимча ўзгарувчан омиллар туфайли яширин қолган. Муаллифлар тери микробиомасини ихтиознинг етти генотипи бўйича турлар, штаммлар ва метаболик йўллар даражасида тавсифлайдилар. Улар тери микробиомасининг ушбу хусусиятлари, ихтиоз генотипи ва фенотипи ўртасидаги боғлиқликни беморнинг контекстуал ўзгарувчанлигини ҳисобга олган ҳолда танқидий баҳолайдилар. Муаллифларнинг фикрича [Khek-Chian T. ва бошқалар., 2022], TGM1 генидаги мутациялар туфайли келиб чиққан ихтиоз генотипи ва ихтиоз фенотипи, айниқса трансэпидермал сув йўқотилиши, шунингдек, ташқи кўллаш учун юмшатовчи воситалар ва перорал ретиноидлар каби индивидуал омиллар биргаликда, баъзан эса қарама-қарши тарзда тери микробиомасининг турлар жамоасига, штаммлар популяциясига ва метаболик салоҳиятига таъсир кўрсатади.

Сўнгги йилларда кўплаб сурункали касалликларни, жумладан дерматологик касалликларни даволашда, у ёки бу касалликнинг патогенетик механизмлари асосида ётувчи маълум цитокинларни блоклашга қаратилган ген-муҳандислик биологик препаратлари кенг жорий этилмоқда. Туғма ихтиёз касаллигида ҳам шундай тадқиқотлар ўтказилган бўлиб, натижада ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО-альфа каби цитокинларнинг миқдори ошганлиги аниқланган. Бу эса мақсадли терапиядан фойдаланиш учун асос бўлиб хизмат қилган [Kim M. ва бошқ., 2022].

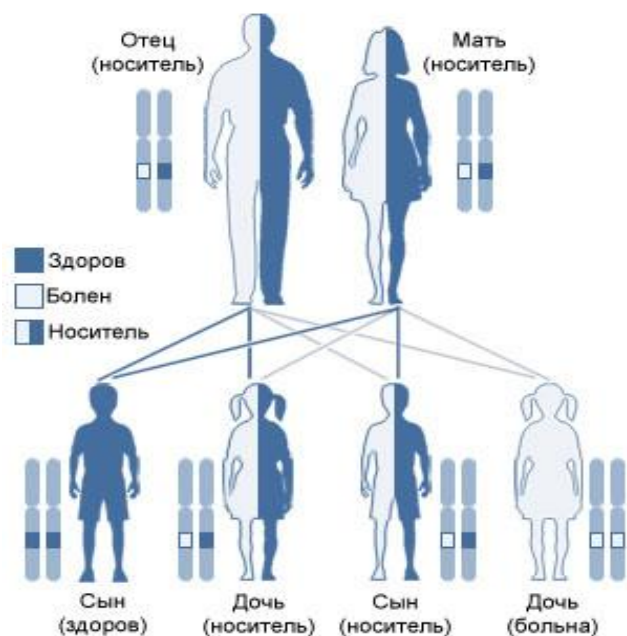
Жануби-Шарқий Осиёлик бир гуруҳ олимлар [Ho M. ва бошқалар, 2024] вульгар ихтиоз кам учрайдиган ирсий тери касалликларининг умумий номи эканлигини таъкидлашган. Беморларда терининг кўчиши, чуқур ёриқлар пайдо бўлиши, сурункали яллиғланиш ва инфекцияларга мойилликнинг ошиши кузатилади. Сўнгги пайтларда тери микробиомига қизиқиш ортгани сабабли, муаллифлар вульгар ихтиоз билан оғриган беморларда тери тўсиғидаги турли нуксонлар туфайли эпидермисда микробларнинг ғайритабиий таркиби бўлиши мумкинлигини тахмин қилишган. Замбуруғлар, содда организмлар, бактериялар ва вирусларнинг тўлиқ профилини олиш учун терининг метагеном тадқиқоти, яъни тўлиқ экзом кетма-кетлиги ўтказилди. Бунда вульгар ихтиознинг етти кичик турини ифодаловчи 36 бемор, жинси ва ёши мос келадиган, лекин вульгар ихтиоз билан оғриган қариндошлари бўлмаган 13 бемор билан таққосланди. Ушбу "ҳолат-назорат" усулида ўтказилган тадқиқотда 20 та янги ва 31 та такрорланувчи патоген вариантлар аниқланди. Микробиомаларнинг мета-таҳлили микроорганизмларнинг алоҳида популяциялари мавжудлигини, комменсал микроорганизмлар сонининг камайишини ва инфекцион дерматит билан боғлиқ патоген турлар томонидан юқори даражада колонизация қилинганлигини кўрсатди. Бу

периферик қон моноклеар хужайраларида яллиғланиш цитокинлари ҳамда Th17 ва JAK/STAT сигнал йўллариининг кучайиши билан боғлиқ эканлиги аниқланди.

Ихтиознинг ирсийланиш турлари:

- **Аутосом-рецессив тур**, бунда касаллик фақат ота ва она мутирланган ген ташувчилари бўлган, аммо бу нуқсонли ген X ва Y жинсий хромосомаларда жойлашмаган ҳоллардагина намоён бўлади.
- Бундай ҳолатда соғлом бола туғилиш эҳтимоли 25% ни, нуқсонли ген ташувчиси бўлган бола туғилиш эҳтимоли 50% ни, касал бола туғилиш эҳтимоли эса 25% ни ташкил этади.
- Ўғил ва қиз болалар бир хил даражада касалланади.

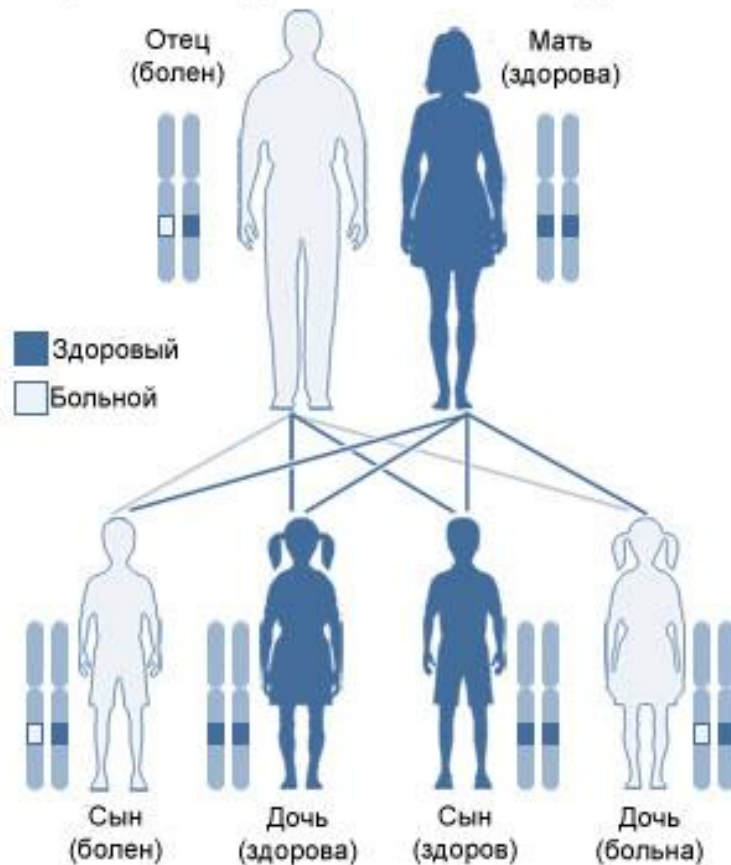
Аутосомно-рецессивное наследование



U.S. National Library of Medicine

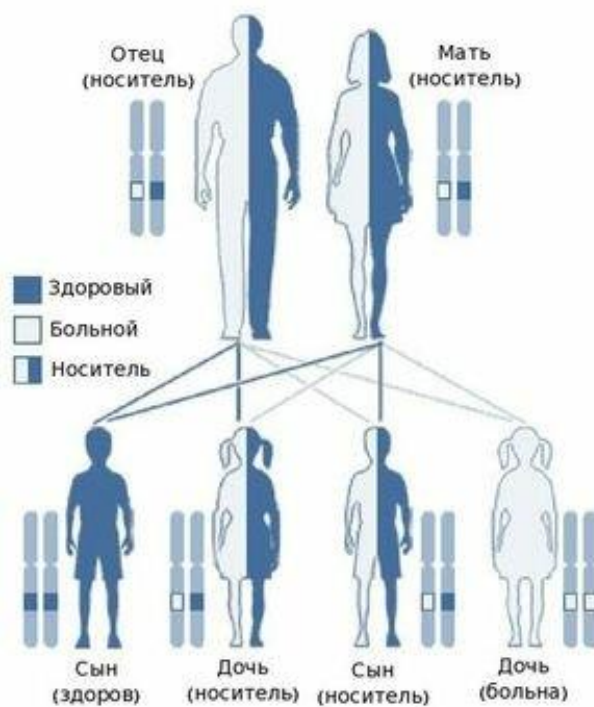
- **Аутосом-доминант тур** ота-оналардан бирида мутирланган ген, иккинчисиди эса соғлом ген мавжудлиги билан тавсифланади: бу белги фақат нуқсонли ген X ва Y жинсий хромосомаларда жойлашмаган тақдирдагина ирсийланади.
- Нуқсонли ген ота-онанинг ҳар биридан мерос бўлиб ўтиши мумкин.
- Бундай ҳолатда соғлом бола туғилиш эҳтимоли 50% ни ташкил этади.

Аутосомно-доминантное наследование

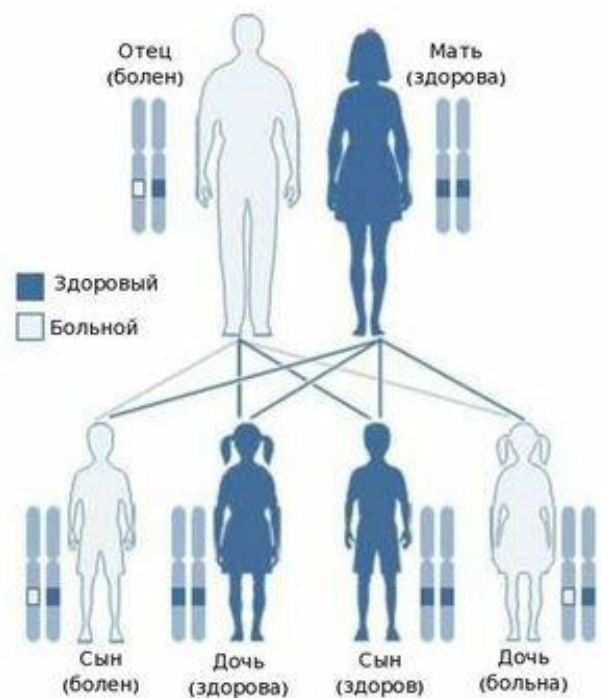


U.S. National Library of Medicine

Аутосомно-рецессивное наследование

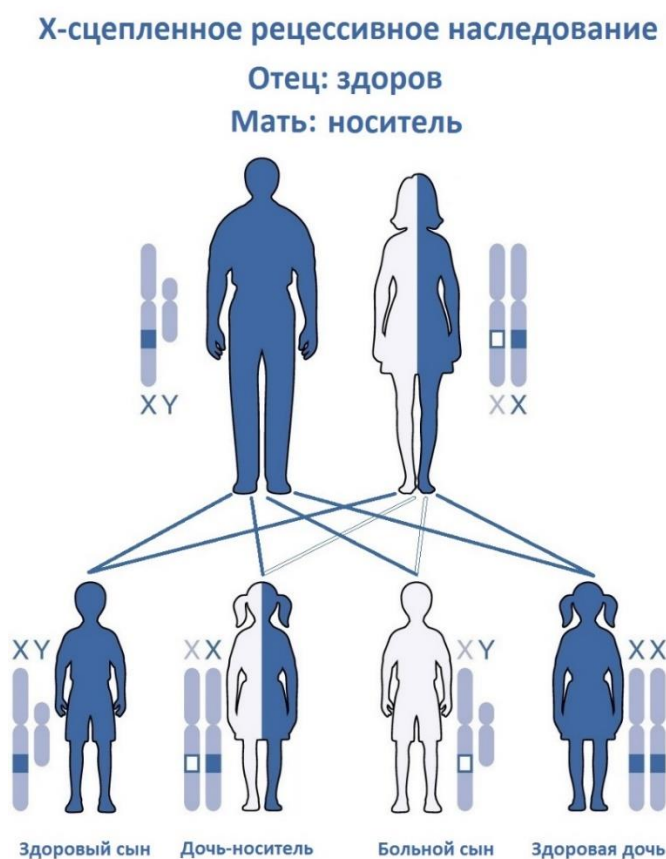


Аутосомно-доминантное наследование



- Х-хромосома богилик рецессив тур

- Мутирланган ген жинсий X хромосомада жойлашган бўлса, касаллик фақат одамда "нормал" генли бошқа X хромосома бўлмагандагина намоён бўлиши мумкин.
- Шунинг учун бундай ирсийланишда фақат ўғил болалар касалланади, чунки уларнинг хромосома тўплами XY дан иборат.
- Қизлар нуқсонли ген ташувчиси ҳисобланади, чунки қизларда XX хромосома тўплами мавжуд.
- Агар ота соғлом, она эса ген ташувчи бўлса, эр-хотиннинг соғлом қизлари ёки ген ташувчи қизи туғилиши мумкин, ўғиллари эса соғлом ёки ихтиоз касаллиги билан туғилиши мумкин (50/50 нисбатда).



ИХТИОЗНИНГ КЛИНИК ТУРЛАРИ

Тангачаларнинг турига қараб ихтиознинг қуйидаги турлари ажратилади:

- оддий (тангачалар майда, бутун тери зарарланган)
- ялтироқ (тангачалари мозаика кўринишида жойлашган, кулранг-шаффоф)

- оқ (асбест каби тангачалар)
- илонсимон (тангачалари йирик, кулранг-жигарранг).

Оддий ихтиознинг оғир шакллари ажратиб кўрсатилади: *Ichthiosis nitida*; *Ichthiosis serpentina*; *Ichthiosis histrix*.

Вульгар ихтиозда клиник белгилар чақалоқлик даврида намоён бўлиб, аксарият беморларда 5 ёшга келиб тўлиқ ривожланади. Бироқ, клиник белгиларнинг оғирлиги баъзи одамларда енгил тери куруқлигидан тортиб, бошқаларида йирик ёпишқоқ тангачалар ("калтакесак териси") гача фарқланади. Баъзи беморларда касаллик белгилари ташхис қўйишдан қочиш учун етарлича енгил бўлса, кафт ва товон юзасидаги ёриқли гиперкератотик пилакчалар жиддий кўриниш ҳисобланиб, тегишли даволаниш ўтказилмаса, бармоқлар ва/ёки қўл-оёқларнинг нейроваскуляр бутунлигига хавф туғдиради. Гомозигот белгилар оғир ифодаланиб, оёқлари ва танасида йирик, марказга ёпишган тангачалар кузатилади. Бундан ташқари, пўст ташлаш қишда кучайиб, ёзда ва нам иқлимда яна яхшиланади. FLG гени мутациясининг гомозигот ташувчиларида филаггрин экспрессиясининг бутунлай йўқлиги кузатилади, бу вульгар ихтиоз белгиларининг сурункали мавжудлиги билан терининг барқарор фенотипини ифодалайди. 15 кишилиқ оила ўрганилган тадқиқотда гетерозиготалар тўлиқ бўлмаган намоён бўлиш билан юмшоқ фенотипни кўрсатдилар, гомозиготалар эса кенг тарқалган ва яққол ифодаланган қипиқланиш ҳамда сезиларли гиперлинеарликка эга бўлдилар. Ҳам трансэпидермал сув йўқотилиши, ҳам эпидермисда дифференциал ифодаланган генлар сони гомозигот мутациялари бўлган беморларда юқори эканлиги аниқланди.



2-расм.

Оёқлар терисидаги
ихтиознинг
шикастланиш ўчоқлари



3-расм

Тери қуруқлиги (ксероз)

Оддий ихтиознинг клиник белгилари аранг сезилувчи ўзгаришлардан то ташқи кўринишга таъсир қилувчи яққол нуқсонларгача фарқланади. Касаллик одатда ҳаётнинг уч ойидан кейин эрта болаликда ривожланади, аммо баъзида дастлабки аломатлари кечроқ - 2-3 ёшда намоён бўлади. Асосий белги - терининг диффуз равишда қипиқланиши бўлиб, унинг ифодаланиши турлича бўлиши мумкин. Қипиқлар ўлчами ва ранги жиҳатидан оч кулрангдан тўқ кулранг ёки қорамтир рангача ўзгариб туради.

Кўпинча оёқ-қўлларнинг ёзувчи юзалари зарарланади, орқа, қорин ва бошнинг сочли қисми териси эса камроқ таъсирланади. Қўл-оёқларнинг букувчи юзалари, шунингдек, юз териси (пешона ва ёноқлардан ташқари), тирсак ва тизза ости чуқурчалари одатда зарарланмайди, гарчи озгина кепаксимон қипиқланиш кузатилиши мумкин. Болдирлардаги қипиқлар йирикрок, тўқрок ва ўзига хос кўпбурчакли шаклга эга бўлади. Тана ва сонларда ўртача даражадаги қипиқланиш, баъзан эса майда кепаксимон қипиқлар кўринишида кузатилади.

Оддий ихтиоз фолликуляр кератоз билан бирга кечади - соч фолликуллари оғзида, асосан сон, елка ва думба терисида кичик куруқ тугунлар ҳосил бўлади. Болаларда ёноқ териси ҳам зарарланиши мумкин. Бундай жойларни пайпаслаганда "қирғич" эффе́кти сезилади. Ушбу хусусият ўсмирлик даврида энг яққол намоён бўлади, аммо 30-40 ёшга келиб, кўплаб беморларда шохсимон тикинлар аста-секин йўқолади ва ўзидан кейин тери атрофиясининг нуқтали ўчоқларини қолдиради.

Кафт ва оёқ тағларида терининг кучайган нақши, аниқ ифодаланган бурмалар ва дағаллик кузатилади, бу уларга ўзига хос "кексалик" кўринишини беради. Баъзан кератодермия учрайди, лекин бу камдан-кам ҳолларда содир бўлади. Оддий ихтиоз тирноқ ва сочларга ҳам таъсир қилиши мумкин: тирноқлар мўрт бўлиб, четлари синади, баъзан онихолизис ва онихогрифоз каби бузилишлар ривожланади. Сочлар ингичкалашиб, сийраклашади.

Тангачаларнинг турига қараб касалликнинг бир неча хили фарқланади:

- **Оддий ихтиоз** - майда пўст ташлаш, терининг барча қисмлари зарарланади.
- **Ялтироқ ихтиоз** - мозаика шаклида жойлашган кулранг-шаффоф тангачалар.
- **Оқ ихтиоз** - зич, асбест кўринишидаги тангачаларнинг мавжудлиги.
- **Илонсимон ихтиоз** - кулранг-жигарранг тусдаги йирик тангачалар.



4-расм

Кўлтиқ ости чуқурчаларида жойлашган зарарланиш ўчоқлари

Баъзи тадқиқотчилар оддий ихтиознинг кучсиз кўриниши - ксеродермияни ажратиб кўрсатадилар. Бунда яққол пўст ташлаш кузатилмайди, аммо терининг қуруқлиги ва ғадир-будурлиги, айниқса болдир, сон ва елканинг олд қисмида намоён бўлади. Кўшимча белгиларга сон ва болдирнинг ташқи юзасидаги майда туклар синувчанлиги, қазғоқ пайдо бўлиши ва қўл кафтининг орқа томонида тери бурмаларининг кўпайиши киради.

Касаллик мавсумий ўзгаришларга моил: йилнинг совуқ ва қуруқ даврида тери ҳолати ёмонлашади, илиқ ва нам даврда, айниқса ёзда яхшиланиш кузатилади. Ёш ўтиши билан касаллик белгилари ҳам камроқ ифодаланган бўлиши мумкин.

Бундан ташқари, оддий ихтиоз кўпинча атопик дерматит, аллергик ринит ва бронхиал астма каби атопик касалликлар билан бирга кечади. Оддий ихтиоз билан оғриган беморларнинг 33-70 фоизда атопик касаллик кузатилади, уларнинг 50 фоиздан ортиғида атопик дерматит мавжуд. Қичима, аллергик риноконжунктивит, терининг кам терлаши, иссиқликка чидамсизлик ва бузилган тери тўсиғи туфайли такрорланувчи инфекциялар бошқа кенг тарқалган ҳолатлардир. Оддий ихтиоз, шунингдек, Х-хромосомага боғлиқ ихтиёз, белбоғ темиртки, кафт ва товон ости кератодермияси каби ҳамроҳ касалликлар билан бирга кузатилиши мумкин. Бирок, оддий ихтиоз ва юқорида айтиб ўтилган касалликларнинг ҳар бири ўртасидаги боғлиқлик исботланмаган ва шунчаки тасодиф бўлиши мумкин [Dorf У.Л. ва бошқ., 2020].

Шу муносабат билан сўнгги йилларда дерматологияда тобора муҳим аҳамият касб этаётган "полиморбидлик" тушунчасига эътибор қаратиш лозим. Бу ҳолат кўплаб патологик жараёнлар билан боғлиқ бўлиб, улар алоҳида касаллик турлари, синдромлар, клиник-диагностик белгилар ва аломатлар кўринишида намоён бўлиши мумкин.

Бугунги кунда тиббий адабиётларда ушбу ҳодисани ифодалаш учун ягона қабул қилинган атама мавжуд эмас. Бунинг ўрнига коморбидлик, мултиморбидлик, кўп сабабли ташхис каби турли хил синонимлар учрайди.

Полиморбидлик бир хил бўлмаган ҳолат ҳисобланади ва унда касалликларнинг ўзаро таъсирининг учта асосий шакли ажратиб кўрсатилади:

- Синтропия - бир нечта патологик жараёнларнинг умумий этиопатогенетик механизмларга эга бўлган биргаликдаги кечиши.
- Дистрофия - икки касалликнинг бир вақтнинг ўзида ривожланиши мумкин бўлмаган ҳолатлар.
- Нейтропия - бир нечта касалликларнинг ўзаро аниқ боғлиқликсиз тасодифий биргаликда кечиши.

Дерматологларнинг клиник амалиётида бир вақтнинг ўзида бир нечта тери касалликларига чалинган беморлар тобора кўпроқ учрамоқда. Тиббий адабиётларда Литтл-Ласюэр синдроми, пиллакчали склеродермия, тескари акне, Шамберг касаллиги, қизил волчанка, қизил ясси темиртки, ихтиоз, атопик дерматит ва псориаз каби патологияларнинг биргаликда кечиш ҳолатлари тасвирланган.

Сўнгги 5 йиллик адабиёт манбаларида битта беморда ихтиоз ва псориазнинг қўшма кечишининг тавсифий ҳолатлари мавжуд эмас. Ўз кузатувимизни келтирамиз. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва

косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг генодерматозлар бўлимига 49 ёшли бемор мурожаат қилди. У туғилганидан бери оддий ихтиоз билан оғриган. Наслий анамнези оғирлашган: отаси томонидан бобоси оддий ихтиоз билан касалланган. Биринчи псориастик элементлар 35 ёшида пайдо бўлган ва бунга ҳиссий стресс сабаб бўлган. Псориаз ташхиси яшаш жойидаги теританосил диспансерига мурожаат қилиши билан дарҳол қўйилган. Онаси томонидан қариндошлари ҳам псориаз билан оғриганлигини таъкидлаш лозим. Псориаз бўйича анъанавий даволанишни олади, бу ўртача 5-6 ой давомида касалликнинг клиник ремиссиясига олиб келади.

Кўрик пайтида тери ўзгаришлари тарқалган ва симметрик хусусиятга эга эди. Бошнинг сочли қисми соҳасида бутун атрофида майда ва йирик пуштиқизил рангли, кумушсимон-оқ тангачалар билан қопланган папулалар кузатилди. Тана терисида (тўш суяги ўсимтаси ва бел соҳасида), шунингдек, қўл-оёқларда юзани бир текис қоплаган папула ва пиллакчалар кўринишидаги ўхшаш тошмалар аниқланди. Кафт ва оёқ тагида диаметри 5 см гача бўлган ўртача инфилтратсияли қизарган-тангачали пиллакчалар мавжуд бўлиб, уларда майда йирингли пуфакчалар жойлашган. Қўл ва оёқ тирноқ пластинкалари "қуш тирноғи" кўринишида шакли ўзгарган, ранги бошқача ва тирноқ остида "ёғ доғини" эслатувчи сарғиш-жигарранг доғлар мавжуд эди. Тана, қўл ва оёқ териси курук, ғадир-будир, кулранг-қора тангачалар билан қопланган эди. Бемор вақти-вақти билан енгил қичишишни ҳис қиларди.

Тери биопсияси:

Ўнг билакдан олинган намунада яққол гиперкератоз ва ўртача фолликуляр гиперкератоз, соч фолликулаларининг кенгайиши, ўртача акантоз ва кам сонли қон томир атрофидаги лимфогистиоситлар инфилтратсияси аниқланди. Ёғ безлари атрофияга учраган. Хулоса: морфологик манзара ихтиёзга мос келади.

Ўнг оёқ кафтининг таглик юзасидан олинган биоптатда гиперкератоз, нейтрофиллар сақловчи спонгиозформ пустулалар, эпидермиснинг псориазсимон гиперплазияси билан ўртача акантоз ва нейтрофиллар экзотситози аниқланди. Дерма сўрғичлари шишганлиги, капиллярлар эгрибугри ва кенгайганлиги, шунингдек нейтрофиллар билан гистиоцитар инфилтратлар мавжудлиги қайд этилди. Хулоса: морфологик манзара Барбер пустулёз псориазига мос келади.

Орка терисидан олинган биоптатда паракератоз ўчоқлари билан гиперкератоз, эпидермиснинг псориазсимон гиперплазияси билан ифодаланган акантоз, Мунро микроабсцесслари, эпидермис базал қаватининг гиперактивлиги, дерма сўрғичларининг шиши ва экстравазат билан кенгайган капиллярлар кузатилди. Дерманинг юқори қатламларида ўртача периваскуляр ва диффуз

гистиолимфоцитар инфильтратлар нейтрофиллар аралашмаси билан мавжуд эди. Хулоса: psoriasis.

Ташхис: оддий ихтиоз, тарқоқ псориазнинг зўрайиб борувчи босқичи (аниқланмаган тури), Барбер пустулёз псориази.

Полиморбид патология дерматознинг клиник кўринишларига, унинг ташхиси, кечиши ва даволанишига мураккаб ва индивидуал таъсир кўрсатади. Ушбу ҳолат қизиқарли, чунки у генетик жиҳатдан белгиланган иккита касаллик - псориаз ва ихтиознинг биргаликда кечишини кўрсатади, бу эса синтропиядан далолат беради. Ирсий мойиллик отадан ихтиознинг ва онадан псориазнинг ўтишида намоён бўлади.

Иккала патология ҳам эпидермис хужайраларининг кўпайиши ва фарқланиши жараёнларининг бузилиши билан боғлиқ. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ихтиёзнинг барча шаклларида кератин турларини ва бошқа фарқланиш белгиларини (лорикрин, инволюкрин, профилаггрин, трансглутаминаза) кодловчи генларнинг мутацияси ёки экспрессиясининг бузилиши туфайли эпидермиснинг терминал фарқланиши ва шохланиши жараёнлари издан чиқади. Оддий ихтиёз билан оғриган беморларда профилаггрин экспрессиясининг пасайиши ёки йўқлиги кузатилган, бу эса толалар орасидаги дисулфид боғларининг шаклланишини бузади.

Псориазда тери тўсиғи иммунитет жараёнлари таъсирида бузилиши мумкин, бу эса унинг патологиясини асосий касалликка нисбатан иккиламчи қилади. Терининг генетик нуқсонларини ўрганиш корнеотсит оксиллари генларининг мутацияларида фенотипик кўринишларни аниқроқ белгилаш имконини беради, бу эса хужайралар кўпайиши бузилишларини ташхислаш ва даволашда ёрдам беради.

Бу ҳолат псориаз ва ихтиёз келиб чиқиши ва ривожланишининг ўхшашлигини, уларнинг ўзаро таъсирини тасдиқлайди. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, филаггрин генидаги мутациялар (масалан, 2282del4 ва P501X Делецияси) оддий ихтиёзнинг ривожланишида ҳал қилувчи аҳамиятга эга, аммо уларнинг мавжудлиги касалликнинг намоён бўлиши учун етарли бўлмаслиги мумкин.

Филаггрин гени тандем такрорланишлар сони полиморфизмининг тери куруқлиги билан боғлиқлиги аниқланган. Масалан, 12 такрорланишли аллел ташувчиларида тери куруқлиги бошқа генотипларга нисбатан 4 баробар камроқ учрайди. Бу эса 12 такрорланишли гетерозиготаларда вульгар ихтиоз ва атопик дерматитнинг клиник белгилари эҳтимоли камроқ такрорланишли гетерозиготаларга қараганда пастроқ бўлишини тахмин қилиш имконини беради.

Атопик дерматит ва вульгар ихтиоз билан оғриган беморларни даволаш усуллари фарқ қилгани сабабли, филаггрин генидаги 2282del4 ва P501X мутациялари мавжудлигини аниқлаш учун генотиплаш вульгар ихтиоз ва атопик дерматит билан оғриган барча беморлар учун мақсадга мувофиқдир. Бу даволаш тактикасини тўғрилашга ва атопик дерматитга моил бўлган болаларни аниқлашга ёрдам беради, шунингдек, профилактика чораларини ўтказиш имконини яратади. Бу, айниқса, атопик дерматит билан оғриган оилаларда муҳим, чунки янги туғилган чақалоқларда клиник белгилар кўринмайди. Вульгар ихтиоз эса, аксинча, туғилиш пайтидаёқ кафт ва товон дерматоглификасининг ўзгариши орқали аниқланади.

Ихтиознинг енгил шакли - ксеродермия мавжуд бўлиб, у болдир, сон ва елка терисининг бироз қуруқлиги ва ғадир-будурлиги, майин туклар мўртлиги ҳамда қўлларнинг орқа юзасида терининг "кексаларникидек" буришиши билан тавсифланади. Ихтиознинг иккита носиндромал шакли мавжуд: ламелляр ихтиоз ва пуфакланмайдиган туғма эритродермия. Ушбу шаклларнинг учраш частотаси 1:500.000 янги туғилган чақалоқни ташкил этади. Тери шикастланиши ҳомила ривожланишининг 4-5 ойида юзага келади. Янги туғилган чақалоқларнинг териси зирҳга ўхшаш қобиқ билан қопланган, қалинлиги 1 см гача бўлган тангачалар ёриқлар ва эгатлар билан ажралган. Боланинг лаблари кам ҳаракатланади, оғиз тешиги чўзилган, қовоқлари ағдарилган, сочлари ва тирноқлари йўқ. Бу ҳомила ихтиози (Арлекин ҳомиласи) дейилади. Деярли барча болалар ҳаётининг дастлабки соатлари ва кунларида ҳалок бўлади.

Брокнинг туғма ихтиозиформ эритродермияси (ТИЭ) эритродермия ва бошқа белгилар билан тавсифланади. ТИЭга коллоид ҳомила, Арлекин ҳомиласи, буллёз ва нобуллёз туғма ТИЭ, игнасимон ва пластинкасимон ихтиозлар киради.

5-расм



6-расм

Ламелляр ихтиоз - пролифератив гиперкератоз билан боғлиқ бўлган терининг аутосом-рецессив туғма ихтиозининг оғир шакли ҳисобланади. Унинг асосида кератинизация жараёнини бошқарувчи генлар мутацияси натижасида келиб чиққан кератинизация бузилиши ётади [Базаев В.Т., 2016; Исаева М.С. ва ҳаммуалл., 2019; Penabad П. ва бошқ., 1998; Субраманиан Н. ва бошқ., 2020].



7-расм





8-расм

Ихтиозиформ эритродермия ҳодисалари





9-расм

"Коллодий ҳомила" кўринишидаги шикастланиш

Касаллик биринчи марта Э. Селигман (1841) томонидан "чақалоқларнинг ламелляр десквамацияси" номи билан тавсифлангандир. "Ламелляр ихтиоз" атамасини эса Л. Гросс ва Л. Торок (1895) таклиф этганлар.

Ламелляр ихтиоз этиопатогенезининг асосида, бошқа ҳар қандай генодерматоз сингари, ген патологияси ётади. Ламелляр ихтиоз аутосом-рецессив патологик ҳодиса ҳисобланади. Унинг намоён бўлиши учун организмнинг тегишли патологик аллел бўйича гомозигота ҳолати зарур. Мендел генетикаси қонунларига кўра, аутосом-рецессив фенотип ирсийланишининг асосий шартларидан бири организмнинг тегишли аллеллар бўйича гомозигота ҳолатида бўлишидир, бу эса яқин қариндошлар ўртасидаги никоҳда кўпроқ учрайди. Шу сабабли, бошқа генетик касалликларда бўлгани каби, яқин қариндошлар ўртасидаги никоҳ ҳам ламелляр ихтиоз ривожланишининг асосий хавф омили ҳисобланади. Бироқ, қариндош бўлмаган никоҳдан туғилган болаларда ҳам коллоид ҳомила ва ламелляр ихтиоз ҳолатлари қайд этилган. Бундан ташқари, ҳомиланинг она қорнидаги ривожланиш даврида юзага келган мутациялар натижасида ҳам генетик касалликларнинг ривожланиши истисно этилмайди.

Эпидермал диффероннинг кератиноцитлар и нормал дифференцияланиши учун зарур шарт цитоплазматик мембрананинг ички юзасида мугузланувчи ҳужайра қобиғи (МХҚ) шаклланишидир. МХҚ оксил-олдинбосарлар (элафин, кератин оралик толалари, лорикрин, инволюкрин ва

бошқалар) тўпланиши натижасида ҳосил бўлади. Бу жараёни эпидермисда ифодаланувчи уч хил трансглутаминаза субтипларининг асосийси бўлган трансглутаминаза-1 катализлайди. Айнан унинг мутацияси ламелляр ихтиёз деб аталувчи патологик фенотипнинг ривожланишига сабаб бўлади. Бунда патологик жараённинг намоён бўлиши ва трансглутаминаза-1 мутацияси тури ўртасида ўзаро боғлиқлик аниқланган.

Шундай қилиб, ламелляр ихтиёзнинг биринчи аниқланган "айбдори" трансглутаминаза-1 гени бўлиб чиқди. Шу боис, ламелляр ихтиёз патогенези ҳақидаги тасаввурлар шаклланишининг дастлабки босқичларида у моноген касаллик деб ҳисобланган. Бироқ, кейинчалик нормал трансглутаминаза-1 ҳолатлари тавсифланиб, ламелляр ихтиёзнинг моноген табиатига доир қарашлар биринчи марта шубҳа остига олинди.

Кейинчалик, XX аср охири - XXI аср бошларида молекуляр генетика ва молекуляр биологиядаги ютуқлар ламелляр ихтиоз асосида ётувчи генетик бузилишларни чуқур ўрганишга йўл очди. Натижада, липоксигеназа-3 (ALOXE3 гени), 12-липоксигеназа (ALOX12B гени), ABCA-12 ташувчиси (ABCA12 гени) каби бошқа ферментлар ва кодловчи генларнинг муҳим роли аниқланди. Шунга қарамай, трансглутаминаза-1 мутациялари тахминан ярим ҳолларда ламелляр ихтиоз ривожланишига сабаб бўлиши ҳақида маълумотлар мавжуд.

ABCA12 гени 2q34 локусида жойлашган. ABCA12 - ABC оиласига мансуб мембранага боғлиқ энергияга боғлиқ ташувчи бўлиб, унинг вазифаси ҳужайра мембранаси орқали турли хил биомолекулаларни ўтказишдир. ABCA кенжа оиласи, эҳтимол, липидларни ташиш учун масъулдир. Теридаги секретор гранулаларнинг энг кенг тарқалган тури ламелляр гранулалар ҳисобланади. ABCA12 липид гранулалари билан бирикиб, уларга липидларни ташийди, ҳужайра мембранаси билан қўшилади ва ABCA12-мусбат липидларни ҳужайрадан ташқари бўшлиққа чиқаради. Юқорида тавсифланган жараёнларнинг бузилиши натижасида терининг липид тўсиғи йўқолади. 2005 йилда Акияма ва бошқалар ҳамда Келсел ва бошқалар янги туғилган чақалоқлар ихтиозининг энг оғир шакли бўлган ва ўлимнинг энг юқори частотаси кузатилган Arlekin ҳомиласи ривожланишининг асосида ётган ABCA12 мутацияларини аниқладилар [Heap J. ва бошқалар, 2020].

Ламелляр ихтиоз 1:200.000 нисбатда учрайди, бунда касаллик ремиссияларга эга эмас. Қуйидаги турлар кўриб чиқилади: буллёз бўлмаган (аутосом-рецессив), бунда чақалоқнинг териси сарғиш-кўнғир рангли парда билан қопланган ("коллоид ҳомила") ва буллёз (аутосом-доминант), бунда чақалоқнинг териси қайноқ сув билан куйдирилгандек (тўқ қизил рангли) кўринади. Турли ўлчамдаги пуфакчалар ва эрозиялар пайдо бўлади

(Николский белгиси ижобий). Оғир ҳолатларда пурпура (тери ва шиллиқ қаватларга қон қуйилиши) кузатилади [Акияма М.,1998;2003].



10-расм

"Коллодий хомила" кўринишидаги шикастланиш, эктропион ва экслабион белгилари яққол ифодаланган



11-расм

Тери қопламаларининг ялпи шикастланиши, эктропион ва экслабион белгилари яққол кўринмокда



12-расм

Расмда коллодий парданинг ёрилиш жойлари кўзга ташланмоқда



13-расм

Ҳомила ичи ультратовуш текшируви

Арлекин ҳомиласи

Ламелляр ихтиоз: клиник кўринишлари, дастлабки босқичлари ва қиёсий ташхиси

Ламелляр ихтиознинг клиник белгилари туғилиш пайтидаёқ яққол намоён бўлади: янги туғилган чақалоқнинг бутун териси ялтироқ, шаффоф ва қаттиқ парда билан қопланган бўлади. Кўпинча эктропион, баъзи ҳолларда экслабион, шунингдек, бурун ва кулоқ супрасининг шакл ўзгариши кузатилади [Менке Т.Б. ва бошқалар., 2006]. Парданинг қаттиқлиги кўкрак қафасининг сиқилишига олиб келиши мумкин, бу эса нафас олишнинг бузилишига сабаб бўлади. Бундай ҳолат "коллодий ҳомила" деб аталади ва жадал парваришни талаб қилади: болани намлик ва ҳарорат назорат қилинадиган инкубаторга жойлаштириш тавсия этилади.

Бир неча кундан сўнг, йирик, оч жигарранг тангачалар кўринишида плёнканинг ёрилиши ва кўчиши кузатилади - бу жараён янги туғилган чақалоқларнинг ламелляр десквамацияси деб аталади. Кўпчилик беморларда кейинчалик ихтиознинг барқарор шаклига: ламелляр ёки вульгар турига ўтиш кузатилади. Айрим ҳолларда касаллик Шегрен-Ларссон синдроми ёки Нетертон синдроми каби мураккаб синдромларнинг бир қисми бўлиши

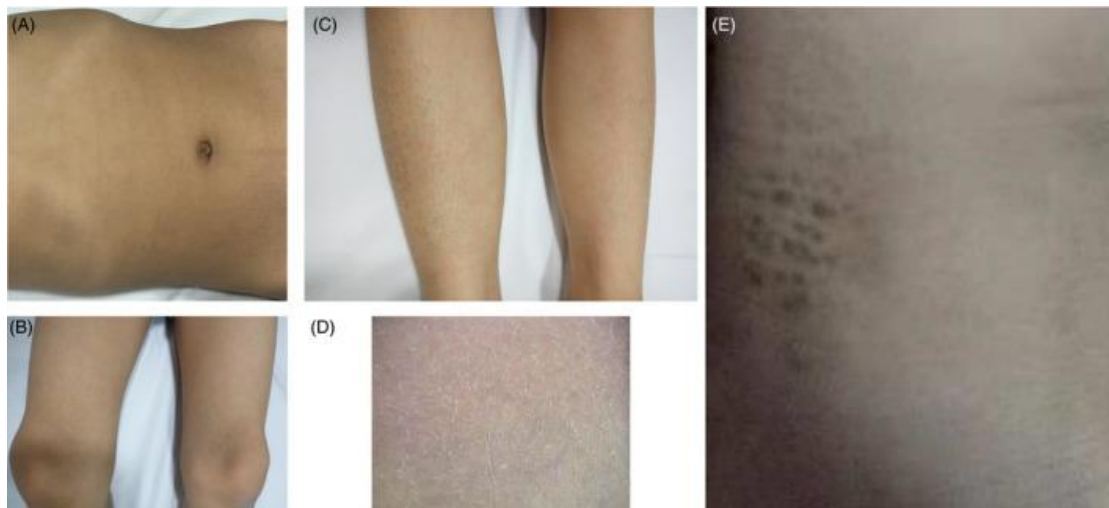
мумкин. Ушбу ҳолатда коллоид ҳомила ва янги туғилган чақалоқларнинг ламелляр десквамацияси вульгар ихтиознинг эрта намоён бўлиши ҳисобланади. Бироқ, баъзи болаларда клиник белгиларнинг ўз-ўзидан йўқолиши гўдаклик даврида кузатилиши мумкин. Шундай қилиб, ламелляр ихтиоз кўпинча коллоид ҳомиладан бошланса-да, коллоид ҳомиланинг ҳар бир ҳолати ҳам ихтиознинг ушбу шаклига олиб келавермайди. Таъкидлаш жоизки, ҳар бир аниқ ҳолатда мутация турини аниқлаш касаллик кечишини башорат қилишда муҳим аҳамиятга эга бўлиши мумкин. Хусусан, Пенабад ва бошқаларнинг (2020) тадқиқотлари шуни кўрсатдики, шох тангачаларида филлагриннинг юқори даражада ифодаланиши касалликнинг енгил кечиши билан боғлиқ бўлиб, бу кўрсаткичдан касаллик кечишини башорат қилувчи белги сифатида фойдаланиш имкониятини очиб беради.

Олдин айтиб ўтилганидек, ламелляр ихтиёз туғма ихтиёзиформ эритродермия (ТИЭ) гуруҳига киради. Десквамациянинг дастлабки босқичдан кейин яққол эритродермия кузатилади, вақт ўтиши билан у сусайиб, ўсиб бораётган гиперкератозга ўрнини бўшатади. Тангачаларнинг ранги деярли шаффофдан тўқ жигаррангача, ҳатто қорагача ўзгаради. Тери қопламасининг ёруғ жойларида тангачалар ялтироқлик бериши мумкин. Қалинлашган шох қатламлар тер безларининг нормал ишлашига тўсқинлик қилади, бу эса тана ҳароратини бошқаришнинг бузилишига олиб келади: беморлар иссиқликни ва жисмоний зўриқишни, айниқса юқори намликда, ёмон кўтарадилар. Шох қатламидаги ёриқлар орқали суюқлик йўқолади, бу эса терининг сувсизланишига сабаб бўлади.

Беморларнинг аксариятида ўртача ифодаланган эритема сақланиб қолади, бу хос клиник хусусиятлар билан бирга муҳим ташхис мезони ҳисобланади. Кўпинча қўл ва оёқ кафтларининг кератодермияси, тери бурмаларининг зарарланиши, бошнинг сочли қисмида чандикланиш ва соч тўкилиши билан кечувчи инфекцион жараёнлар кузатилади. Соч ва тирноқларнинг тез ўсиши (гипердермотрофия), тирноқ пластинкаларининг ўзгариши (ониходистрофия), шунингдек, эктропион бўлиши мумкин. Бироқ, бу белгиларнинг ифодаланиши сезиларли даражада фарқланиши мумкин. Айрим ҳолларда псевдоанигмуннинг ривожланиши ва прогрессив катаракта билан бирга кўзнинг зарарланиши тасвирланган [Фаражев З.Г. ва ҳаммуаллифлар, 2009].

Х-хромосомага боғлиқ ихтиёз ("қораювчи") ўзининг гистологик ва генетик хусусиятлари туфайли вульгар ихтиоз гуруҳидан алоҳида ажратилган. Бу касаллик фақат ўғил болаларда учрайди. Ушбу шаклнинг учраш частотаси 1:2000 ни ташкил этади. Ирсийланиш типи Х-хромосома билан боғлиқ рецессив характерга эга. Касаллик боланинг ҳаётининг дастлабки ойларида намоён бўлади. Тангачаларнинг ранги лойга ўхшайди. Юз териси, кафтлар ва оёқ тагларида ўзгаришлар кузатилмайди. Ихтиознинг бу шакли учун

стеролсулфатаза ва арилсулфатаза ферментларининг етишмовчилиги хос бўлиб, бу эпидермисда холестерин сульфатининг тўпланишига, ретенцион гиперкератознинг ривожланишига ва қипиқланиш жараёнларининг бузилишига олиб келади [Mevorah B. ва бошқалар., 1978]. Вульгар ихтиозда терининг донатор қатлами бўлмайди, Х-хромосога богликвариантда эса, аксинча, у қалинлашади. Сўнгги йилларда Х-хромосомага боглик ихтиёзнинг кўп ҳолларда енгил шаклда кечиши ҳақида тахминлар пайдо бўлди. Бунда "ифлос" тери кўринишини берувчи жигарранг тангачали типик тери ўзгаришлари кузатилмайди. Бундай ҳолатларда касаллик асосан терининг куруқлиги, қипиқланиши ва экзематизацияга мойиллиги билан намоён бўлади. Рецессив Х-хромосомага боглик ихтиёзнинг ривожланиши Х-хромосомада жойлашган, стеролсулфатаза ва арилсулфатаза ферментлари синтезини кодловчи STS генидаги мутация билан боғлиқ. STS генининг кучсиз ифодаланган мутацияси туфайли касаллик белгиларининг ўз-ўзидан йўқолиши ҳолати ҳам қайд этилган. Шунини эътиборга олиш керакки, баъзи ҳолларда рецессив Х-хромосомага боглик ихтиёзни вульгар ихтиоз ёки туғма ихтиознинг аутосом-рецессив шаклидан клиник жиҳатдан фарқлаш қийин бўлади. Шунинг учун ушбу касаллик билан боғлиқ барча ҳолатларда ирсийланиш типини аниқлаш ва унинг авлодларга ўтиш хавфини баҳолаш мақсадида генетик маслаҳат ўтказиш мақсадга мувофиқдир. Ихтиоз билан оғриган беморларда 30-70% ҳолларда турли хил аллергия касалликлар (бронхиал астма, аллергия ринит ва бошқалар) аниқланади, бу кўп жиҳатдан иммунитет танқислиги билан боғлиқ.



14-расм

Ихтиоз билан чегараланган зарарланиш ўчоқлари



(a)

(c)



(b)

(d)



15-расм

"Ифлос тери" белгиси

X-хромосомага боглик рецессив ихтиоз касалликнинг кам учрайдиган тури бўлиб, генетик тадқиқотлар асосида оддий шакллар гуруҳидан ажратиб олинган. Унинг ривожланиши стеролфосфатаза ферменти етишмаслиги билан боғлиқ [Савенагҳ А. ва бошқ., 2019].

Клиник белгилари одатда туғилгандан бир неча ҳафта ўтгач, баъзан эса бевосита туғилгандан кейин пайдо бўлади. Касаллик деярли бутун тери юзасини қамраб олади, фақат кафт ва товонлар бундан мустасно. Ўсмирлик даврида бошнинг сочли қисми, юз ва бўйин соҳасидаги ўзгаришлар одатда камайди.

Касаллик йирик тўқ рангли тангачалар ва яққол гиперкератоз билан тавсифланади, бу тирсак ва тизза бўғимларининг ёзувчи юзаларида энг кўзга ташланади. Тўлиқ клиник манзара ўғил болаларда ривожланади. Беморларнинг учдан бир қисмида юз, бўйин ва тери бурмаларининг шикастланиши ҳаётнинг дастлабки ойларидаёқ аниқланади, бунда кафт ва товонлар ўзгаришсиз қолади. Жинсий етилиш бошланиши билан баъзи соҳаларда белгиларнинг кучлилиги пасаяди, аммо қорин, кўкрак ва оёқ-қўллар соҳасида уларнинг кучайиши мумкин.

Мутациянинг гетерозигот ташувчилари бўлган аёллар (кўпинча беморларнинг оналари) одатда клиник белгиларга эга бўлмайдилар.

Тери тўқ жигарранг ёки кир кулранг тусдаги зич ёпишган тангачалар билан қопланган бўлиб, илон териси таассуротини уйғотади ёки вульгар ихтиоз аломатларига ўхшайди. Бироқ, бу шаклда фолликуляр гиперкератоз ҳамда юз, кафт ва оёқ тагининг тери шикастланиши кузатилмайди.

X-хромосомага боғликихтиоз стромал катаракта, крипторхизм, гипогонадизм ва бепуштлиқ каби ҳамроҳ ҳолатлар билан бирга келиши мумкин, бунда ақлий ривожланиш бузилмайди. Вульгар ихтиоздан фарқли ўлароқ, ёш ўтиши билан тери белгилари камайиб бормайди. Характерли аломатлардан бири бўйин соҳасида сезиларли даражада ифлосланган тери кўринишининг мавжудлигидир.

Клиник кузатувни келтирамиз. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг генодерматозлар бўлимига дерматолог йўлланмаси билан илгари даволанмаган 15 ёшли бемор ётқизилди. Умумий аҳволи қониқарли эди. Субъектив сезгиларсиз тирсак ва тиззаларнинг ёзувчи юзаларида жойлашган терининг кенг шикастланиши (юз, қўл кафтлари ва оёқ тагидан ташқари) қайд этилди. Кўрикда кўплаб тўқ жигарранг,

кўпбурчак шаклида (ҳар томони 8-10 мм) бўлган тангачалар-қобиклар аниқланди. Улар кенглиги тахминан 1 мм бўлган юзаки ёриқлар билан ажратилган яхлит шохсимон қатламларга бирлашган. Фон эритемаси йўқ эди. Зарарланган жойлардаги тери текисланган ва тери юзасидан бўртиб чиқмаган.

Бемор касалликнинг мавсумий ўзгаришларини сезмаганини айтди. У ўрта мактабда ўқиган, таълим олишда қийинчиликлар бўлмаган. Қон ва сийдик клиник таҳлиллари меъёр доирасида эди.

Шажара тузилганда, беморнинг она томонидан бобосида, шунингдек, иккита амакиваччасида ҳам худди шундай касаллик борлиги аниқланди. Уларнинг оналари, жумладан беморнинг онаси ҳам, опа-сингиллар эди. Шажара таҳлили ушбу генодерматоз учун хос бўлган рецессив Х-боғлиқ ирсийланиш турини тасдиқлади.

Анамнез, клиник текширув ва оилавий маълумотлар асосида беморга рецессив Х-хромосомага боғлиқ ихтиоз ташхиси қўйилди. Кератолитик воситалар билан маҳаллий даволаш, жумладан мочевина кремлари, шунингдек тери белгиларини юмшатиш учун тизимли ретиноидлар тайинланди.

Келтирилган клиник кузатув 2000-6000 эркадан бирида учрайдиган касалликнинг кам учрайдиган шаклини намоёиш этади. Аломатларнинг оддий ихтиоз билан ўхшашлиги туфайли, клиник кўринишларнинг ўзига хос хусусиятларини билиш дерматологлар учун диагностика ва даволаш ёндашувини танлашда муҳим аҳамиятга эга. Тақдим этилган ҳолат тери зарарланишининг оғирлик даражаси ва тарқалишининг турли-туманлиги билан боғлиқ бўлган Х-хромосомага боғлиқ ихтиознинг клиник жиҳатдан бир хил эмаслигини таъкидлайди.

Эркалар ва аёлларда бир хил даражада учрайдиган аутосом-доминант ихтиоз 3 ойликдан 12 ойликкача бўлган даврда намоён бўлади. Унга хос белгилар: майда пластинкасимон ёки кепаксимон қипикланиш, шунингдек, фолликуляр кератоз - яъни, диаметри 0,1-0,3 см бўлган, баъзан қизарган хошия билан ўралган тугунлар кўринишидаги ёғ-соч фолликулалари оғзида шохсимон тикинларнинг шаклланиши. Баъзи беморларда кафт ва оёқ тагида тери нақшининг кучайиши кузатилади, айниқса эндокрин тизими бузилишлари мавжуд бўлганда кератодермия ривожланиши мумкин.

Ихтиознинг ушбу турида терининг зарарланиши умумий хусусиятга эга бўлиб, фақат қўлтиқ ости, тирсак ва тизза ости бурмалари, юз, думба ва соннинг ички юзаси бундан мустасно. Ёш улғайиши билан тери ҳолати яхшиланиш тенденциясига эга бўлади ва ўсмирлик даврида белгиларнинг вақтинчалик сусайиши кузатилиши мумкин. Иссиқ ва нам иқлимда, шунингдек ёз фаслида касалликнинг клиник кўринишлари камроқ намоён бўлади. Гистологик текширувда гиперкератоз, эпидермиснинг донатор қавати

редукцияси ёки йўқлиги, базал қаватнинг нормал ҳолати ва кератогиалин доначаларининг етарли ривожланмаганлиги аниқланади.

Х-хромосомага боглик ихтиёз, аксинча, туғилиш пайтида ёки ҳаётнинг дастлабки ойларида, асосан ўғил болаларда намоён бўлади ва рецессив тарзда ирсийланади. Касаллик клиник жиҳатдан йирик, тўқ жигарранг, терига зич ёпишган тангачалар билан тавсифланади. Бунда юз, кафт ва товон териси ўзгаришсиз қолади, бироқ кўпинча кучли терлаш кузатилади. Бўйиннинг орқа қисми, қўл-оёқларнинг ёзувчи юзалари ва тананинг ён томонлари одатий зарарланиш жойлари ҳисобланади. Умр давомида клиник манзара барқарор қолади, аммо йилнинг совуқ фаслида белгилар кучайиши мумкин. Гистологик жиҳатдан яққол ретенцион гиперкератоз, биров акантоз ва эпидермиснинг сақланиб қолган донатор қатлами хос бўлиб, бу шаклни оддий ихтиоздан фарқлайди, чунки оддий ихтиозда кератогиалин доначаларининг камайиши кузатилади [Basse F.V. ва ҳаммуалл., 2019].

Х-хромосомага боглик ихтиёзнинг асосий хусусиятлари:

Дастлабки белгилари туғилгандан ёки эрта чақалоқлик даврида намоён бўлади;

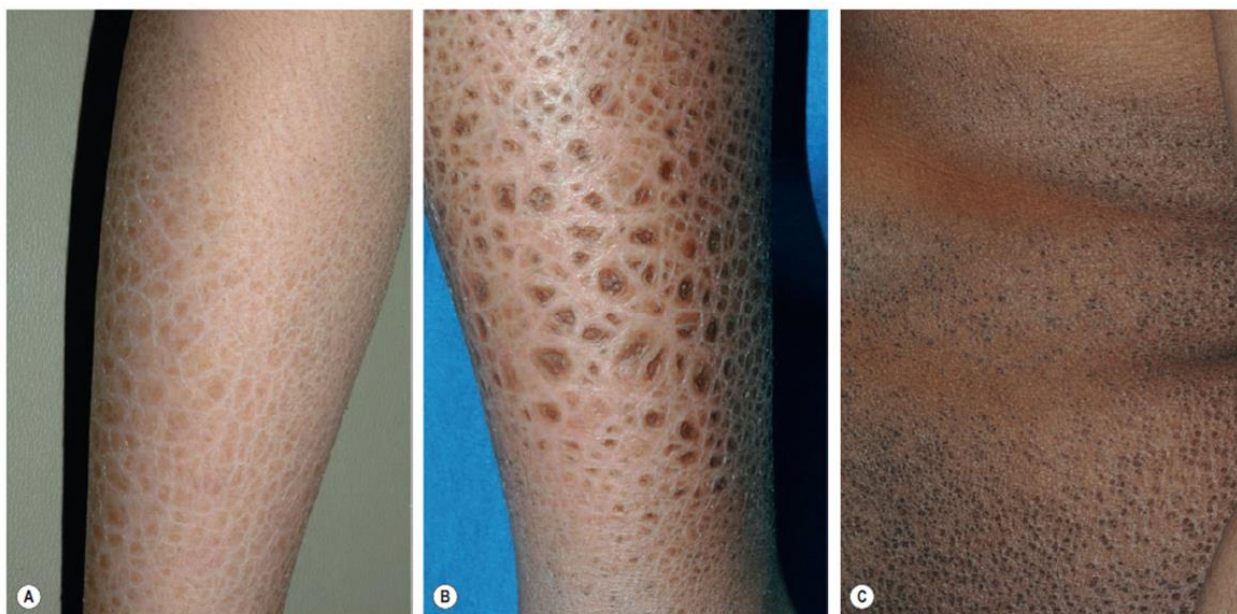
Рецессив тарзда ирсийланади;

Зарарланиш жойлари: бўйиннинг орқа қисми, қўл-оёқларнинг ёзувчи юзалари, тананинг ён томонлари;

Клиник кўринишлари ёш ўтиши билан ўзгармайди;

Гистологик хусусиятлари: яққол гиперкератоз, ўртача акантоз, сақланиб қолган донатор қатлам (оддий ихтиоздан фарқли равишда);

Этиологияси: стеролсулфатаза ва арилсулфатаза ферментларини кодловчи STS генининг мутацияси.



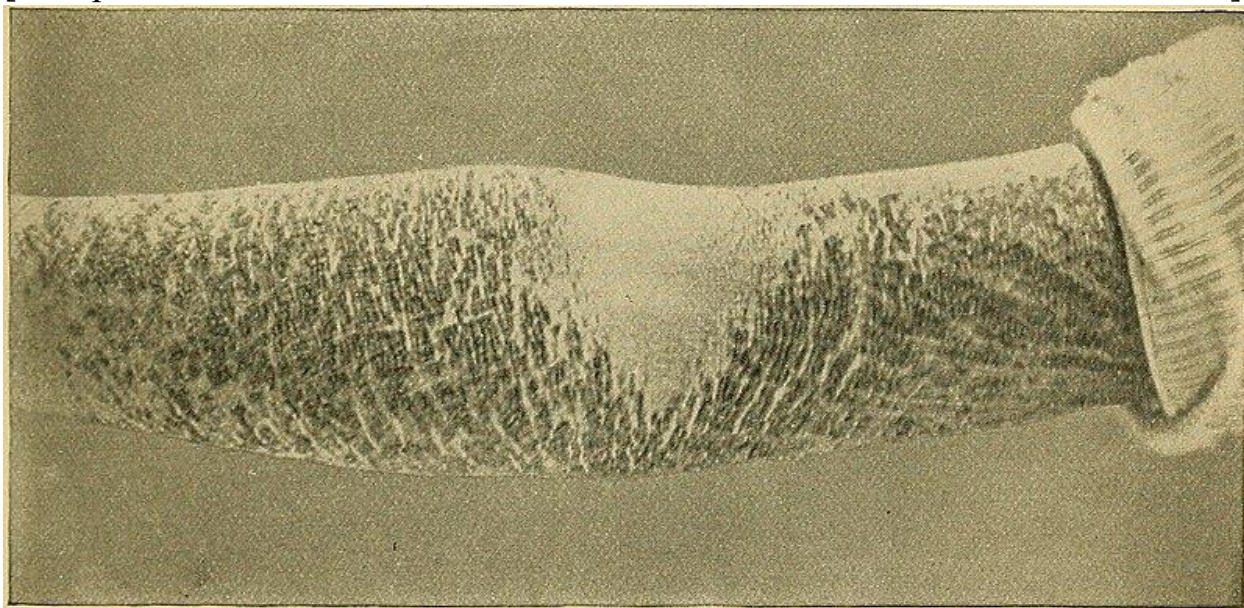
16-расм

Х-хромосомага боглик ихтиёзнинг намоён бўлиши

Туғма буллёз ихтиозиформ эритродермия. Табиий йирик бурмалар соҳасида (тизза, тирсак, билак-кафт усти, болдир-кафт усти бўғимлари, бўйин бурмалари, қўлтиқ ости чуқурчалари) йирик пластинкасимон шохсимон донатор ҳосилалар билан гиперкератоз кузатилади. Гиперкератоз ўчоқлари қўнғир, тўқ қўнғир ёки ифлос кулранг тусда бўлади. Чақалоқларда кўплаб пуфакчалар кузатилади, кейинчалик гиперкератоз фонида якка ҳолдаги бўшашган, сероз суюқликли пуфакчалар пайдо бўлиб, тез ёрилади ва эрозиялар ҳосил қилади, сўнгра иккиламчи инфекция қўшилади. Шохли қатламларни механик тарзда олиб ташланганда, сезиларли сўрғичсимон ўсимтали эрозияланган ўчоқлар қолади. Терлашнинг камайиши, ёқимсиз хид ва қичишиш хос бўлиб, бу кўпинча иккиламчи инфекция қўшилиши сабаблидир. Кафт ва оёқ тагида диффуз гиперкератоз (баъзи беморларда бўлмайди), четларида оғриқли ёриқлар мавжуд. Эктропион, тирноқ ва сочлардаги ўзгаришлар одатда кузатилмайди [Волкова Л.В. ва ҳаммуалл., 2009].

Юза эпидермолитик ихтиоз (Сименснинг эксфолиатив ихтиёзи) бола туғилиши билан намоён бўлади. Чақалоқларда минимал механик таъсир натижасида юзаки пуфакчалар пайдо бўлади. Тананинг букилувчи қисмларида сезиларли қипиқланишсиз кулранг-жигарранг тусли диффуз гиперкератоз шаклланади. Шунингдек, пўст ташлаш белгиси (Mauersung феномени) сифатида маълум бўлган шох қатламининг юзаки кўчиши, ҳамда тери бурмалари, кафтлар ва оёқ тагларида ўз ичига олган ўртача даражадаги тери кўчиши характерлидир [Ott H. ва ҳаммуалл., 2015].

Курт-Маклин ихтиози (шунингдек, гистрикс ихтиоз ёки игнали ихтиоз деб ҳам аталади) асосан йирик бўғимлар устида жойлашган, тароқсимон ёки тош йўлакни эслатувчи гиперкератотик пилакчалар кўринишида намоён бўлади. Бундан ташқари, гавда ва оёқ-қўл терисида гиперкератотик папулалар ва пилакчалар кузатилиши мумкин. Одатда, тошма симметрик бўлиб, тери юзасининг катта қисмини қамраб олиши мумкин. Шу билан бирга, пуфакчасиз эритема, айниқса қўл ва оёқларнинг ёзувчи юзаларида яққол кўзга ташланади [Ричардсон Э.С. ва бошқ., 2006].





17-расм

Кафт ва товон терисининг ўзига хос шикастланиши

Коллодий ҳомила - туғма ҳолат бўлиб, бунда янги туғилган чақалоқ визуал жихатдан вакуумли кадокни эслатувчи зич, шаффоф парда билан қопланган бўлади. Бу парда терини маҳкам ўраб туради ва қуриганда ёриқлар пайдо бўлади. Парданинг таранглиги туфайли қовоқлар ва лабларнинг ағдарилиши (мос равишда эктропион ва экслабион) юз беради. Камдан-кам ҳолларда оёқ-қўлларнинг компрессион шикастланиши кузатилиши мумкин, бу эса зудлик билан жарроҳлик аралашувини талаб қилади.

Ҳаётнинг дастлабки 1-1,5 ойида плёнканинг кўчиши аста-секин содир бўлади. Бу даврда терида ёриқлар пайдо бўлиши мумкин, шунингдек, сувсизланиш ва инфекцияланиш хавфи ортади. Десквамация якунлангач, боланинг тери ҳолати кўпинча ламелляр ихтиоз белгиларини намоён этади. Айрим ҳолларда бу ҳолат буллёз ихтиозиформ эритродермияга ёки синдромал шаклларнинг юзага чиқишига ўзгариши мумкин. Янги туғилган чақалоқларнинг тахминан 10 фоизида плёнка ажралгандан сўнг фақат ўртача даражадаги тери қипиқланиши кузатилади.

Клиник натижаларнинг турли-туманлиги ва туғилиш пайтида аниқ ташхис қўйилмаганлиги сабабли, коллоид ҳомила аниқланмаган турдаги туғма ихтиоз шакли сифатида таснифланади [Эфанова Е.Н. ва ҳаммуалл., 2015; Озюрт Б.М. ва ҳаммуалл., 2018].

Ҳомила ихтиози (Арлекин ҳомиласи) энг оғир генодерматозлардан бири бўлиб, перинатал даврда ўлим ҳолатлари тез-тез учрайди. Хатто узок муддатли истиқболда Арлекин ихтиозидан омон қолганларнинг ҳам ҳаёт сифати жиддий зарар кўради. Шу сабабли, оила тарихида Арлекин ихтиози мавжуд бўлган оилаларда ота-оналарнинг пренатал ташхис ўтказиш илтимоси эътибордан четда қолмайди. ABCA12 генининг сабабчи ген сифатида аниқланишидан олдинги 20 йилдан ортиқ вақт мобайнида, Арлекин ихтиозининг пренатал ташхиси ҳомиладорликнинг кечки босқичларида, тахминан 19-23 ҳафталик муддатда, ҳомила териси биопсияси ва электрон микроскопия ёрдамида амалга оширилган. Арлекин ихтиозига сабаб бўлувчи геннинг аниқлангани, бошқа оғир генетик касалликларда бўлгани каби, ҳомиладорликнинг эрта босқичларида хорион ворсинкаларидан олинган хужайралар ёки амниотик суюқлик намуналари орқали ушбу ихтиоз шаклини пренатал ташхислашни осонлаштирди. Бу усул ҳомила соғлиғига зарар етказиш хавфини камайтиради ва онага бўлган юқламани пасайтиради [Беликов А.Н. ва ҳаммуал., 2012; Ражпоай С. ва бошқ., 2011; Шибата А., Акияма М., 2015].

Чақалоқ туғилганда терининг тўлиқ зарарланиши чуқур ёриқлар билан қопланган оқ-кулранг шохсимон қобик кўринишида намоён бўлади. Оғзи очик ("балиқ оғзи"), қўл ва оёқ панжалари шакли бузилган, тўлиқ ривожланмаган, қўл ва оёқларни ёзиш ва букиш қобилияти бузилган, эктропион кузатилади. Қулоқ супраси шакли ўзгарган ва бошга қаттиқ ёпишган. Бурун тешиклари ва

кулоқ йўлларида пўкак кўринишидаги шохсимон қатламлар аниқланади. Қуйидаги белгилар билан тавсифланади:

- туғилишдан бошлаб бошланиши
- жараён бутун тери қопламини қамраб олади
- туғилишдан бошлаб теридаги шохсимон қобик
- шохсимон қобик ёриқлар
- бўғимлар соҳасида ва оғиз бурчакларида шохсимон қобик бурмалар
- эктропион
- экслабион
- шакли ўзгарган кулоқ супралари
- бурун тешиклари ва эшитиш йўлида тикин шаклида шохсимон қатламлар
- ички аъзолар зарарланиши кузатилмайди.

Касаллик туғилишдан бошлаб клиник белгиларнинг пайдо бўлиши билан тавсифланади: чақалоқ туғилганда, унинг териси кулранг-оқиш ёки бинафша рангдаги қўпол, қуруқ шохсимон қобикқа ўхшайди ва туғилгандан сўнг дастлабки соатларда қорайишни бошлайди. Янги туғилган чақалоқларнинг 80 фоизи муддатидан олдин туғилади. Касаллик бутун тери қопламини қамраб олиб, оқиш-сарғиш ёки кулранг-жигарранг тусли, турли қалинликдаги яхлит шохсимон қобик ҳосил қилади. Бу қобик ёрилади ва бўғим юзаларида чуқур ёриқлар пайдо бўлади. Бошда қалин шохсимон қатлам бўлиб, сочлар калта, сийрак ёки бутунлай йўқ бўлади. Юз шакли ўзгарган ва йирик шохсимон пластинкалар билан қопланган. Юмшоқ тўқималарнинг кучли шиши туфайли оғиз кенг очилган, оғиз бурчакларида чуқур ёриқлар мавжуд. Лаблар қалинлашган, шиллиқ қават ташқарига ағдарилган, кўз қовоқлари кескин ташқарига қайрилган, киприклар сийраклашган. Кулоқ супралари шакли ўзгарган ва бош суягига маҳкам ёпишган ёки олдинга букилган. Бурун тешиклари ва кулоқ йўлларида тикин шаклидаги шохсимон қатламлар мавжуд. Бироқ, касаллик ички аъзолар ёки асаб тизимининг ривожланиш нуқсонлари билан кечмайди. Тегишли парвариш қилинганда, шохсимон қатламлар бир неча ҳафтадан сўнг кўчиб тушади. Бундай болалар амалда нормал кўринишга эга бўладилар, аммо уларда бутун умр давомида оғир пуфакчали бўлмаган эритродермия сақланиб қолади. Анамнезга кўра, бундай болалар кўпинча муддатидан олдин туғилади.

Ламелляр ихтиоз - туғма ирсий ихтиознинг оғир шакли бўлиб, унинг клиник белгилари чақалоқ туғилиши биланок намоён бўлади. Ушбу патология ҳар икки жинс вакилларида бир хил даражада учрайди. Янги туғилган

чақалоқларнинг тери қопламалари целлофанга ўхшаш зич, ялтироқ парда билан қопланган бўлади - бу "коллоид ҳомила" деб аталувчи белгидир. Ҳаётнинг дастлабки соатлари ёки кунлари давомида бу парда ёрилади ва тананинг деярли бутун юзасини қамраб олувчи зич, кўп қиррали тангачаларга айланади.

Қуйидагилар характерли клиник белгилар ҳисобланади:

- эктропион (қовоқларнинг ташқарига ағдарилиши),
- экслабион (лабларнинг ташқарига ағдарилиши),
- кулоқ супрасининг шакл ўзгариши ёки йўқлиги,
- соч фолликулалари йўқлиги туфайли сочларнинг тўкилиши (алопеция),
- тирноқларнинг дистрофияси,

кафт ва оёқ тагида чуқур оғриқли ёриқлар ҳосил бўлиши билан кечувчи кучли гиперкератоз, бу эса ҳаракатланиш фаоллигини бузади.

Одатда, ёш ўтиши билан клиник яхшиланиш кузатилмайди. Тер безларининг шохсимон массалар билан тўсилиши натижасида терининг ажралиши бузилади, бу иссиқ иқлим шароитида беморларнинг умумий аҳволига айниқса салбий таъсир кўрсатади.

Патогистологик манзара яққол ифодаланган гиперкератоз, акантоз ва эпидермиснинг донатор қатламининг қалинлашишини ўз ичига олади.

Генетик механизмлар: касаллик шохланиш жараёнларида иштирок этувчи генлардаги мутациялар, хусусан, трансклутаминаза-1 ни кодловчи TGM1 генидаги ўзгаришлар туфайли юзага келади. Шунингдек, ҳомилада ABCA12 генининг мутациялари аниқланган ҳолатлар ҳам тасвирланган. Бу ген липидларнинг ламелляр таначаларга ташилиши учун масъул бўлиб, унинг ўзгариши терининг липид тўсиғи шаклланишини бузади (Арлекин ҳомила фенотипи).

Тери ва унинг қўшимчаларидаги ўзгаришлар ҳомила ривожланишининг II триместридаёқ шаклланади. Клиник жиҳатдан, коллоид ҳомила кўринишида ёки яққол кафт-товон гиперкератози билан туғилган айрим болаларда кейинчалик классик ламелляр ихтиёз ривожланади.

Касалликнинг прогнози турлича: энг оғир ҳолатларда эрта неонатал даврда ўлимга олиб келиши мумкин. Бироқ тизимли ретиноидларни ўз вақтида қўллаш ва тегишли қўллаб-қувватловчи даволаш орқали беморларнинг аҳволи барқарорлашиши ва нисбатан яхши кечиши мумкин.



18-расм

Брок туғма ихтиёзиформ эритродермияси (эктропион, ташқи эшитув йўлининг дистрофик ўзгаришлари)

Ламелляр (пластинкасимон) ихтиёз.

Нисбатан яхши прогноз билан тавсифланади.

Коллоид ҳомила кўринишида ёки кафт-товон гиперкератози билан туғилган айрим чақалоқларда касаллик кейинчалик классик ламелляр ихтиёз шаклида кечиши мумкин.

Ламелляр ихтиёз ривожланишида транслутаминаза синтезини кодловчи гендаги мутация муҳим аҳамиятга эга.



19-расм

Туғма ихтиозиформ эритродермия (эктропион ва экслабион ходисалари, кулоқ супралари деформацияси якқол кўринган)

Ламелляр ихтиозда патологик жараён туғилиш пайтида намоён бўлади - чақалоқ коллоидга ўхшаш парда билан қопланган бўлади ("коллоид ҳомила"). Парда кўчиб тушгандан сўнг эритродермия ва тери қопламаларининг шиши биринчи ўринга чиқади. Ёш улғайиши билан бу белгилар ўрнини бутун танани қамраб олувчи кучайиб боровчи гиперкератоз эгаллайди. Беморларнинг териси тўлиқ кулранг-жигарранг тусли зич жойлашган йирик пластинкасимон тангачалар билан қопланади. Касаллик учун эктропион, кулоқ супраларининг деформацияси, кафт ва товон кератодермияси хосдир. Чандикли соч тўкилиши ривожланиши мумкин. Тирноқларнинг тез ўсиши, тирноқ ости гиперкератози кузатилади. Мерокрин тер безлари йўллариининг тикилиб қолиши кучли жисмоний зўриқиш пайтида тана ҳароратининг кўтарилишига сабаб бўлиши мумкин. Ушбу шаклда ўлим кўрсаткичи 10-20% га етади [Куклин И.А. ва ҳаммуаллиф., 2011; Базаев В.Т. ва ҳаммуаллиф., 2016].

Ламелляр ихтиознинг қиёсий ташхисини Лейнер-Муссу дескваматив эритродермияси, буллёз бўлмаган ихтиозиформ эритродермия ва ихтиознинг бошқа шакллари билан ўтказиш лозим.

Ихтиозларни, шунингдек ҳар қандай ирсий тери касалликларини эрта ташхислаш масалалари, беморларни ўз вақтида даволаш ва диспансеризация

килишнинг асосини ташкил этади. Бу беморлар нафақат дерматологлар, балки бошқа мутахассисликдаги шифокорлар томонидан умрбод кузатувга муҳтож, чунки уларда қўшимча касалликлар бўлиши мумкин. Айниқса касалликнинг оғир шакллари билан оғриган беморларни даволашнинг тўғри танланган усули уларнинг ҳаёт сифати ва давомийлигини белгилайди.

Илгари Лейнер-Муссу дескваматив эритродермияси деб ташхисланган ламелляр ихтиознинг клиник ҳолати тавсифини келтирамиз. 2 ёшли боланинг ота-онаси тери қопламаларининг кўчиши ҳақида шикоят билан мурожаат қилишди. Бола биринчи ҳомиладорликдан туғилган. Туғилганда боланинг вазни ва бўйи меъёрида бўлган. Онасининг айтишича, бола "ялтироқ" тери билан туғилган. Туғруқхонадан 6-куни чиқарилган. Ҳаётининг иккинчи ҳафтасидан бошлаб териси кучли равишда кўча бошлаган, тез-тез конъюнктивитлар кузатилган. Педиатр ва дерматолог кўригидан сўнг болага Лейнер-Муссу дескваматив эритродермияси ташхиси қўйилган. Ўтказилган симптоматик даводан сезиларли натижа кузатилмаган. Тери қопламалари текширилганда қуйидагилар аниқланди: тери қопламалари бироз қизарган, қуруқ, зич жойлашган тангачалар билан диффуз қопланган. Бош, бўйин, танада кўчиш характери йирик пластинкасимон, оёқларда эса майда пластинкасимон. Бошнинг сочили қисми терисида диаметри 5 мм гача бўлган чандиқли атрофия, қасмоқ зоналари мавжуд. Юз териси, айниқса кўз ва оғиз атрофида тортилган. Яққол эктропион қайд этилади. Қулоқ супраси деформацияланмаган. Тери тургори пасайган. Шиллиқ қаватлари оч пушти рангда. Анамнез маълумотлари (яқин қариндошлар ўртасидаги никоҳ мавжудлиги) ва беморнинг клиник кўриги асосида ламелляр ихтиоз ташхиси қўйилди.

Адабиётларда [Palazon-Rico F.A. ва бошқалар., 2023] ихтиоз бўйича оғир анамнези бўлмаган муддатида туғилган ўғил чақалоқ (туғилганидан 6-кунлик) ҳақида маълумот келтирилган. Ота-оналар ўртасида яқин қариндошлик никоҳи аниқланмаган. Текширувда қуйидаги клиник белгилар аниқланди: қуруқ, эритематоз, қипиқланувчи тери, гипотрофия ва кучсиз сўриш рефлекси. Периферик қон текширувида вакуоллашган лимфоцитлар мавжудлиги аниқланди. Постнатал рентгенография ва ультратовуш текширувида кўп марта қон қуйилишига қарамай, гепатоспленомегалия ва турғун тромботситопения аниқланди. Дастлаб ихтиоз ташхиси қўйилиб, ҳомила ичи Гоше касаллиги, Чанарин-Дорфман синдроми каби патологик ҳолатлар билан қиёсий ташхис ўтказилди. Туғилгандан кейинги 8-куни ўтказилган Гоше касаллигига ферментатив тест глюкоксидрогеназа йўқлигини кўрсатди. Молекуляр-генетик тадқиқотлар ота-оналарда мавжуд бўлган GBA генининг иккита

гетерозигот варианты (p.Pro430Leu ва p.Leu483Pro) аниқлашга имкон берди. Бемор нафас йўллари инфекцияси пайтида 2 ойликда вафот этди. Ушбу ҳолатда Гоше касаллигининг тарқалиши 1 миллион янги туғилган чақалоққа 1 ҳолатдан камлигини, самарали даволашнинг йўқлиги, эрта ўлим ва ҳомила тушиши ёки ҳомила истисқосига олиб келадиган касаллик шакллари туфайли касалланиш даражаси деярли нолга тенглигини таъкидлаш лозим. Қолган ҳолларда у гепатоспленомегалия ва давомли ситопения билан боғлиқ бўлиб, ихтиозиформ синдром кўринишида намоён бўлиши мумкин.

Туғма ламелляр ихтиоз ташхиси клиник манзара ва гистологик текширувлар асосида қўйилиши мумкин. Сўнгги йилларда касаллик шаклини аниқлаш учун молекуляр-генетик усуллардан фойдаланилмоқда. Бироқ, аутосом-рецессив туғма ихтиозда турли генетик мутациялар бир хил клиник кўринишни келтириб чиқариши мумкин.

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Педиатрия марказида С.А. исмли болага туғма ламелляр ихтиоз ташхиси қўйилган. Касаллик кам учраганлиги ва баъзан даволаш натижалари қониқарсиз бўлганлиги сабабли, биз ушбу клиник ҳолатни намоёиш этишга қарор қилдик.

Бола 27 ёшли аёлнинг учинчи ҳомиладорлигидан туғилган бўлиб, аёл ҳомиладорлик даврида яшаш жойидаги аёллар маслаҳатхонасида назоратда бўлган. Никоҳ қариндошлар ўртасида тузилган. Ҳомиладорликнинг бутун давомида унга "ҳомила тушиш хавфи" ташхиси қўйилган ва шу сабабли вақти-вақти билан даволаниб турган. Олдинги ҳомиладорликлар нормал кечган. Туғруқ 39 ҳафталикда содир бўлган. Тана вазни 2600 г, бўйи 46 см бўлган ўғил бола туғилган. Боланинг аҳволи ўрта оғирликда бўлган.

Туғилишдан бошлаб туғма ихтиоз белгилари кузатилган. Тери гиперемизланган, шишган, айниқса қўл ва оёқлар қалин "коллодий" парда билан қопланган бўлиб, кейинчалик эпидермиснинг кенг кўчиши кузатилган. Кўрикда реакция беради. Мушак тонуси қониқарли, рефлекслар чақирилади. Катта лиқилдоқ таранглашмаган. Бош суяклари зич, чоклари ёпишган. Аускультацияда нафас олиш везикуляр, хириллашлар йўқ. Юрак тонлари аниқ, бир маромда, шовқинсиз. Юрак уриши бир дақиқада 138 марта. Қорин дам эмас, пайпаслаганда юмшоқ, оғриқсиз. Жигар қирраси текис, эластик, коворға ёйи четида жойлашган. Диурез меъёрида, ахлат бўтқасимон.

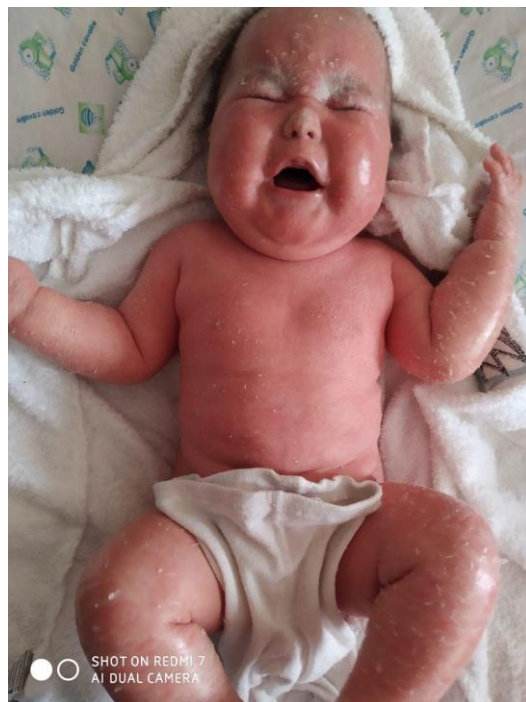
Лаборатория маълумотлари: умумий қон таҳлили - Hb - 136 г/л; Эр-5,9; тромбоцитлар-325; лейкоцитлар-10,4; таёқча ядроли-8%; сегмент ядроли-73%; эозинофил-0%; базофил-1%; лимфоцит-8%; моноцит-9%. Биокимёвий кўрсаткичлар бўйича сезиларли ўзгаришлар аниқланмади. Бош миyanинг ультратовуш текшируви - III қоринчанинг кенгайиши, субепендимал сохта кисталар. Кўз тубини текшириш - конъюнктива ости қон қуйилишлари.

Касаллик тарихи, объектив клиник белгилар, лаборатория ва инструментал текширувлар натижаларига асосланиб беморга қуйидаги ташхис қўйилди: Туғма ламелляр ихтиоз.

Болага комплекс анъанавий даволаш тайинланди: инфузион (10% альбумин, цефтриаксон кунига 50 мг/кг миқдорида, иммуноглобулин мушак ичига); фермент терапияси (панкреатин, мезим-форте); тизимли кортикостероид терапия (10 кун давомида кунига 2,5 мг преднизолон). Ташқи даволаш юмшатувчи воситалар (дексапантенол), А ва Е витаминларининг ёғли эритмалари қўлланишини ўз ичига олди.

Даволаш фонида 5-кунга келиб ижобий ўзгаришлар кузатилди: парда йирик пластинкасимон қипиқланиш билан алмашинди, лабларнинг қайрилиши камайди, қовоқлар тўлиқ ёпила бошлади. Боланинг умумий аҳволи қониқарли даражага етди.

Кам учрайдиган ирсий синдромлардаги ихтиозиформ ҳолатлар, умуман олганда, клиник хилма-хиллиги билан ажралиб турмайди ва уларни асосан ички аъзолар фаолиятининг бузилиши билан боғлиқ асосий патология бўйича фарқлаш мумкин. Масалан, Нетертон синдроми учун болада туғилиш пайтидаёқ тери қопламларининг ўзгариши хос бўлиб, бу ўзгаришлар ламелляр ихтиозга ўхшаш бўлади. Коллоид парда "олиб ташлангандан" сўнг боланинг териси тўқ қизил тусга киради, бошнинг сочли қисми қалин тангачалар билан қопланади, шу билан бирга ушбу гуруҳ беморларда эшакем ва ангионевротик шиш ҳам қайд этилади.



20-расм

Туғма ихтиозиформ эритродермия

Туғма нобуллёз ихтиозиформ эритродермия (синонимлари: курук ихтиозиформ эритродермия, erythrodermia congenital ichthyosiformis) биринчи марта 1902 йилда Л. Брок томонидан тасвирланган. Бу касаллик ирсий ихтиознинг кам учрайдиган шаклларига мансуб бўлиб, тахминан ҳар 200 000 аҳолига 1 та ҳолат қайд этилган частотага эга.

Ирсийланиш: асосан аутосом-рецессив тарзда, аммо адабиётларда аутосом-доминант типдаги ирсийланишнинг айрим ҳолатлари ҳам тасвирланган.

Патогенез тўлиқ ўрганилмаган. Баъзи ҳолларда транслутаминаза-1 ферментини кодлайдиган TGM1 генидаги мутациялар билан боғлиқлик аниқланган. Ушбу ферментнинг танқислиги корнеотситларнинг шохсимон қобиғи шаклланишининг бузилишига ва натижада эпидермиснинг ҳимоя вазифасини таъминлайдиган тери тўсиғининг нуқсонларига олиб келади.



Туғма нобуллёз ихтиозиформ эритродермиянинг клиник кўриниши

Касаллик туғилишдан бошлаб намоён бўлади. Баъзи ҳолларда чақалоқ коллоид пардага ўхшаш юпқа қатлам билан қопланган бўлади. Дастлабки белгилари **тарқоқ эритродермия, терининг қуруқлиги ва кучли пўст ташлашдан** иборат. Эктропион ҳам илк аломатлардан бири бўлиши мумкин.

Тери қопламалари бутун юзаси бўйлаб қизарган, таранглашган ва йирик, кўп киррали, жигарранг шохсимон тангачалар билан қопланган, айниқса қафт, товон, қўлтиқ ости, тирсак, чов ва тизза ости бурмаларида. Бу соҳаларда сўгалсимон ўсимталар пайдо бўлиши мумкин, бу эса кучли гиперкератоздан далолат беради. Қафт ва товонлардаги ўзгаришлар **кератодермияга** мос келади.

Характерли белги **бармоқ ёстикчаларидаги дерматоглифик нақшнинг силлиқланиши** - Куклин-Суворова симптоми ҳисобланади.

Клиник кўринишнинг ўзгариши турлича бўлиши мумкин:

- Баъзи ҳолларда умумий эритема ва терининг қипиқланиши бутун умр давомида сақланиб қолади;
- Айрим беморларда эритема вақт ўтиши билан камаяди, аммо гиперкератоз белгилари, айниқса тери бурмаларида кучаяди.

Шунингдек, қуйидагилар кузатилади:

- Қовоқ, лаб, бурун ва қулоқ супралари соҳасидаги терининг қалинлашуви ва эҳтимолий деформациялар (масалан, эктропион);
- Кафт ва оёқ тагининг ҳаддан ташқари терлаши;
- Тирноқ остининг қалинлашуви ва тирноқ пластинкаларининг шакл ўзгариши, тирноқ ва силлиқ тери замбуруғ касалликларига мойиллик;
- Тирноқлар ва сочларнинг тез ўсиши, бунда сочлар сийраклашиши мумкин, аммо ламелляр ихтиоздагидек соч танасининг аномалиялари кузатилмайди.

Гистологик манзара қуйидагиларни ўз ичига олади:

- Соч фолликулалари оғизларида шохсимон тиқинлар билан гиперкератоз;
- Ўчоқли паракератоз;
- Сақланган ёки қалинлашган донадор қатлам;
- Кўпинча эпидермал гиперплазия, баъзи ҳолларда псориазга ўхшаш кўриниш билан аниқланади;
- Дермада - ўчоқли периваскуляр лимфоцитар тўпланишлар.

Буллёз бўлмаган ихтиозиформ эритродермия билан оғриган беморларнинг териси электрон микроскоп орқали текширилганда, эпителиотситларнинг метаболик фаоллиги аниқланади. Бу уларнинг цитоплазмасида митохондриялар ва рибосомалар сонининг кўпайиши билан тасдиқланади. Биокимёвий текширувларда эпидермисда тўйинмаган углеводородларнинг тўпланиши қайд этилган.

Ташхис характерли клиник белгилар мавжуд бўлганда, шунингдек гистологик текширув натижалари асосида қўйилади. Дифференциал ташхис ламинар ихтиоз, нейтрал ёғлар тўпланиш касаллиги ва Шегрен-Ларсен синдроми билан ўтказилади. Пренатал ташхис ҳомиладорликнинг 18-20 ҳафтасида олинган ҳомила териси электрон микроскопияси ёрдамида амалга оширилади.

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Педиатрия маркази ходимлари билан биргаликда ўтказилган кузатувимизни келтирамиз. Улар мултидисциплинар ишчи гуруҳ таркибига киради. Кузатув остида туғма ихтиозиформ Брока эритродермияси ташхиси қўйилган бола бўлган. Йўлдош касалликлар: ўнг тепа суягининг кефалогематомаси, 1-даражали нормохром

камқонлик; юрак ривожланиш аномалияси; 0-даражали қон айланиш етишмовчилиги.

Анамнездан маълум бўлдики, чақалоқ биринчи ҳомиладорликдан, гестоз ва 18 ҳафталигида ўткир респиратор касаллик фонида кечган муддатида туғилган. Тана вазни 3900 г, бўйи 55 см, бош айланаси 38 см, боланинг Апгар шкаласи бўйича баҳоси 8/8 балл. Туғруқда ҳомила сувлари муддатидан олдин кетган. Туғилгандаги аҳволи оғир эди. Туғма ихтиознинг клиник белгилари аниқланди. Бола реанимация бўлимида даволанди, кейин эса психоневрология бўлимига ўтказилди.

Status localis: Тери патологик жараёни умумий характерга эга, тери қоплами гиперемияланган, таранглашган, ялтироқ, бутун тери қоплами бўйлаб оч жигарранг рангдаги йирик пластинкасимон қипиқланиш кузатилади. Қовоқларнинг эктропиони яққол, оғиз тешиги ёпилмайди. Гавда, оёқ-қўллар тери қопламаси ва табиий бурмалар соҳасида эрозия ва ёриқлар мавжуд. Кафт ва товон соҳаларида гиперкератоз ўчоқлари бор. Беморга тизимли кортикостероид терапия (преднизолон дозаси кунига 8 мг), А витамини препаратлари ва намлантирувчи терапия ўтказилди. Боланинг бўлимда бўлган даврида ўтказилган даволаш натижасида ижобий ўзгаришлар кузатилди: тери қопламалари пушти рангга кирди, йирик пластинкасимон қипиқланиш йўқолди. Эрозия ва ёриқлар кузатилмади. Кафт ва товон гиперкератози сезиларли даражада камайди. Эктропион ва экслабиён ҳолатлари бартараф этилди. Кефалогематома сезиларли даражада кичрайди. Бола қониқарли ҳолатда чиқарилди, кейинчалик намлантирувчи терапияни давом эттириш ва педиатр ҳамда дерматолог назоратида бўлиш тавсия этилди.

Туғма ихтиоз: клиник аҳамияти, прогнози ва профилактикаси

Туғма ихтиоз генетик жиҳатдан гетероген касалликлар гуруҳи бўлиб, терининг мугузланиш жараёнларининг бузилиши билан тавсифланади. Касаллик енгил кечганда ҳам беморнинг ҳаёт сифатига сезиларли салбий таъсир кўрсатади, оғир шаклларида эса ногиронликка ёки ўлимга олиб келиши мумкин.

Прогноз ва даволаш

Прогноз патологик жараённинг оғирлик даражаси ва даволашнинг ўз вақтида бошланишига боғлиқ. Қўллаб-қувватловчи даволашнинг асосий йўналишлари куйидагилардан иборат:

- ҳар йили қайта қўзғалишга қарши даволаш ўтказиш билан диспансер назорати;

- тери тўсиғини мустаҳкамлаш ва узоқ муддатли ремиссияга эришиш мақсадида юмшатувчи ва намлантирувчи воситаларни (ёғли кремлар, малҳамлар) мунтазам қўллаш.

Ташхислаш ва олдини олиш

Туғма ихтиоз касаллигининг кам учрашлиги сабабли, турли мутахассисликдаги шифокорлар орасида ташхис қўйиш хушёрлигини ошириш муҳим аҳамиятга эга. Бу, айниқса, қуйидаги ҳолларда долзарб:

- оилавий анамнезда касаллик мавжуд бўлганда;
- чақалоқ коллоид ҳомила ёки эритродермия белгилари билан туғилганда.

Иккиламчи профилактика мақсадида қуйидагилар тавсия этилади:

- туғилишдан олдинги тиббий-генетик маслаҳат ўтказиш;
- хавф гуруҳидаги оилаларда ихтиознинг турли шакллари билан боғлиқ мутацияларни аниқлаш учун молекуляр-генетик усуллардан фойдаланиш.



21-расм

Игнасимон ихтиоз (сўгалсимон эпидермал невус). Игнасимон ихтиоз биринчи марта XVIII асрда Ламберт оиласида (Саффолк графлиги, Буюк Британия) аниқланган. "Игнасимон ихтиоз" атамаси ўхшаш клиник ва гистологик кўринишларга эга бўлган кератинизация бузилишларининг турли хил гуруҳини ифодалаш учун, шунингдек, кенг тарқалган икки томонлама зарарланиш билан кечувчи сўгалсимон эпидермал невусни белгилаш учун қўлланилади.

Игнасимон ихтиоз: клиник-генетик тавсифи ва морфологик хусусиятлари

Игнали (веррукоз) ихтиоз туғма кератинизатсион дерматознинг камдан-кам учрайдиган шаклларида бири ҳисобланади ва *KPT1* гени мутациялари туфайли эпидермиснинг тикансимон қатлами ҳужайралари томонидан кератин 1 экспрессиясининг бузилиши натижасида ривожланади. Асосан спорадик ҳолатлар кузатилади, бироқ ирсий шаклда аутосом-доминант ирсийланиш тури аниқланган [Au W.Y. ва бошқ., 2003].

Касалликнинг бир нечта морфологик турлари мавжуд: Ламберт, Курт-Маклин, Рейдт, Бефферштедт ва Брок турлари, улар асосан гистологик тузилиши бўйича фарқланади, клиник кўринишлари эса нисбатан ўхшаш бўлади.

Клиник манзараси

Касаллик туғилиш пайтида ҳам, болалик даврида ҳам бошланиши мумкин. Дастлабки белгилар ўчоқли ёки тарқоқ эритемадан иборат бўлиб, у аста-секин терининг қуруқлиги ва пўст ташлаши билан алмашинади. Кейинчалик қуйидагилар шаклланади:

- гиперкератознинг маҳаллий ёки тарқоқ ўчоқлари;
- кўпинча Блашко чизиклари бўйлаб жойлашган чизикли ёки бир томонлама гиперкератотик ўзгаришлар (одатда бу жараён тарқалишининг оралиқ босқичи ҳисобланади);
- бўғимлар соҳасида энг кўп ифодаланган, параллел тароқчалар кўринишидаги кулранг, қўнғир ёки қора тусли веррукоз чизикли тошмалар. Улар 0,3-2,0 см қалинликка етиши ва конуссимон тикансимон ўсимталарни ҳосил қилиши мумкин.

Оёқ-қўлларнинг ҳам букувчи, ҳам ёзувчи юзалари зарарланади. Деярли барча беморларда кафт ва товон кератодермияси аниқланади, баъзан у қўлларнинг орқа юзасига ҳам тарқалади ва қуйидагилар билан бирга кечади:

- чуқур оғриқли ёриқлар;
- контрактулар;
- оёқ-қўллар функциясининг чекланиши.

Бошнинг сочли қисми зарарланганда сочларнинг диффуз тўкилиши кузатилиши мумкин.

Тананинг тери қопламасидаги умумлашган ўзгаришлар, характерли Блашко чизикли конфигурацияси билан, кўпинча туғма буллёз ихтиозиформ эритродермияни эслатади, бироқ игнали ихтиозда буллёз компонентининг йўқлиги муҳим фарқловчи белги ҳисобланади [Элкин В.Д. ва ҳаммуалл., 2017].

Игнали ихтиознинг турлари ва клиник-генетик хусусиятлари

Игнали ихтиоз кератин 1 ни кодловчи *KPT1* генининг мутацияси натижасида келиб чиқадиган кам учрайдиган генодерматоз касаллиқдир. У биринчи марта XVIII асрда Буюк Британиянинг Суффолк графлигидаги Ламбертлар оиласида тасвирланган. Клиник белгилар, одатда, туғилиш пайтида ёки эрта болалик

даврида ўчоқли ёки тарқоқ эритема кўринишида бошланади, кейинчалик эса пўст ташлаш ва гиперкератотик соҳаларнинг шаклланиши билан алмашинади. Теридаги патологик ўзгаришлар, асосан чизикли ёки бир томонлама гиперкератоз кўринишида, Блашко чизиклари бўйлаб жойлашади, айниқса қўл-оёқларда яққол намоён бўлади ва кўпинча кулранг, жигарранг ёки қорамтир тусли сўғалсимон қирралар шаклида кўринади.

Клиник кечиш хусусиятлари ва морфологик белгиларига кўра игнали ихтиознинг қуйидаги клиник турлари фарқланади:

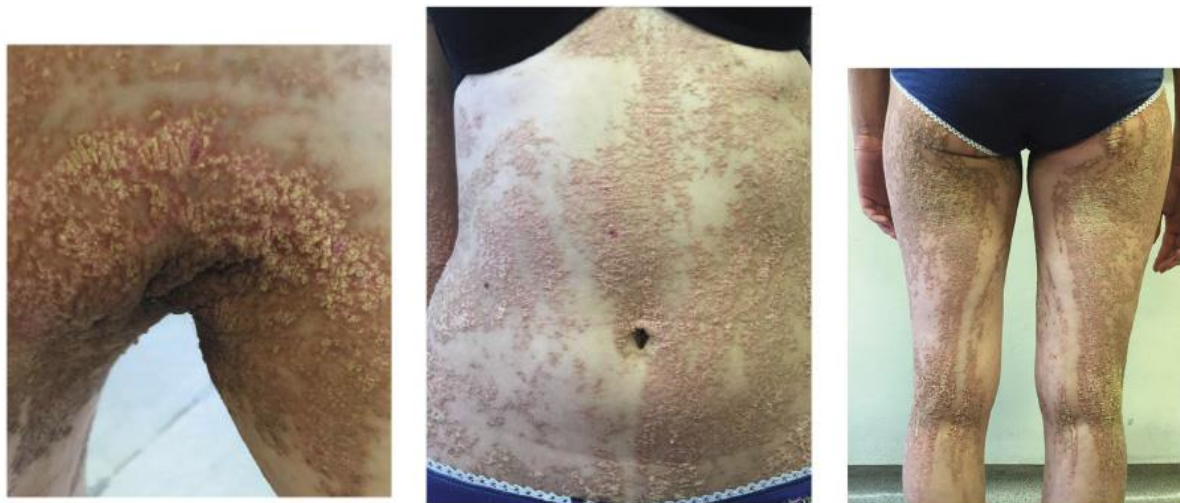
- Ламберт тури - эрта (7 ҳафталик ёшдан бошлаб ёки ундан кейинроқ) сўғалсимон тошмаларнинг пайдо бўлиши билан тавсифланади, бунда юз, қўл қафтлари ва оёқ тағларининг зарарланиши кузатилмайди.
- Курт-Маклин тури - оғир қафт-товон кератодермияси, тана териси ва қўл-оёқларнинг ёзувчи юзаларининг симметрик зарарланиши билан кечади, бу жойларда "типратикан игналари"ни эслатувчи кескин ифодаланган, зич тузилмалар шаклланади.
- Beffershtedt тури - юз терисида яққол ифодаланган гистериксоид (тароқсимон) ўзгаришлар кузатилади.
- Рейдт тури - ҳозирги вақтда коннексин 26 ни кодловчи *GJB2* ген мутациялари билан боғлиқ ва нейросенсор эшитиш пасайиши билан бирга кечувчи HID (Hystrix Ichthyosis and Deafness) синдроми кўриниши сифатида қаралади. Бу синдром кўп жиҳатдан клиник, гистологик ва генетик жиҳатдан ўхшаш бўлиб, эҳтимол KID (Keratitis–Ichthyosis–Deafness) синдроми билан бир хил бўлиши мумкин.

Боғлиқ патологик кўринишлар

Беморларнинг кўп қисмида қуйидагилар кузатилади:

- тирноқларнинг дистрофик ўзгаришлари, шу жумладан онихогрифоз;
- тишлар аномалиялари;
- эпилепсия ва баъзи ҳолларда ақлий заифлик;
- юрак-қон томир аномалиялари, шу жумладан юрак етишмовчилиги ҳолатлари;
- қон касалликлари, хусусан, лимфобластик лейкоз билан бирга келиши тасвирланган;
- иммунитет танқислиги ҳолатлари;
- Терининг ёмон сифатли ўсмалар ривожланиш хавфининг ортиши.

Хатто оилавий шаклда ҳам касаллик кенг клиник оғирлик спектри билан намоён бўлиши мумкин - чекланган кафт-товон кератодермиясидан тортиб то тарқалган оғир гиперкератозгача.



22-расм.

Турли жойлашув ўринларидаги игнали ихтиознинг намоён бўлиши

Ихтиозсимон эритродермия билан кечадиган ирсий синдромлар

Баъзи генетик асосланган синдромлар ихтиозсимон эритродермияни асаб тизими, кўриш ва эшитиш аъзолари зарарланиши, шунингдек жисмоний ва жинсий ривожланишнинг бузилиши билан бирга келтиради. Қуйида энг муҳим клиник-генетик шакллар келтирилган.

Рефсум синдроми

Рефсум синдроми ихтиозсимон эритродермия билан бирга асосан сенсомотор хусусиятли прогрессив нейропатия, пигментли ретинит, шунингдек миёча атаксияси, карлик, кардиомиопатия ва аносмия билан тавсифланади.

- Тери белгилари оддий ихтиозга ўхшайди, бироқ кўпинча тери зарарланиши тарқоқ бўлиб, йирик бурмаларни ҳам қамраб олади.
- Касаллик ёғ кислоталарининг бузилган α -оксидланиши натижасида фитан кислотасининг тўпланиши билан боғлиқ бўлиб, бу *RNUN* ёки *REX7* гени мутациялари оқибатида юзага келади.
- Касаллик ўсмирлик ёки йигитлик даврида намоён бўлади.

Руд синдроми

Руд синдроми қуйидагилар билан тавсифланади:

- Ихтиозсимон эритродермия;

- Тўлиқ соч тўкилиши (алопеция);
- Инфантилизм ва гипогонадизм;
- Ақлий қолоқлик, тутқанок хуружлари, полиневрит;
- Оғир ҳолларда - идиотия.

Бу камдан-кам учрайдиган генетик касаллик бўлиб, асосан аутосом-рецессив тарзда ирсийланади. Бунда тери белгилари оғир неврологик ва эндокрин патологияни яширади.

Шегрен-Ларссон синдроми

Шегрен-Ларссон синдроми қуйидаги учлик билан тавсифланади:

- Ихтиозсимон эритродермия;
- Ақлий қолоқлик;
- Спастика диплегия ёки тетраплегия.

Ёш улғайиши билан тери ўзгаришлари катта бурмалар соҳасида маҳаллий гиперкератоз шаклида ривожланиб, терининг бошқа қисмларида ўртача даражада пўст ташлаш кузатилади. Кўпинча тўр парданинг пигментли дегенерацияси ва эпилептик тутқаноклар қайд этилади [Rizzo W.B. ва бошқ., 2012].

Касаллик *ALDH3A2* генидаги мутациялар билан боғлиқ бўлиб, липидлар алмашинувида иштирок этувчи ёғ альдегид дегидрогеназаси танқислигига олиб келади.





23-расм

Таъкидлаш жоизки, Шегрен-Ларсен синдроми организмнинг тўқималарида ёғ альдегидлари ва ёғ спиртларининг тўпланиши натижасида келиб чиқадиган умумлашган ихтиоз, ақлий заифлик ва спастик фалажликдан иборат учликдир. Патогномоник кўз белгиларига сариқ доғнинг кристалли ювенил дистрофияси, макула соҳасининг кистоз атрофияси ва ички тўр пардадаги Мюллер хужайраларининг дегенерацияси туфайли сариқ доғ пигментининг йўқлиги, шунингдек, липофуссиннинг тўпланиши оқибатида

тўр парда пигмент эпителийсининг зарарланиши киради. Бу эса тўр парда эпителийсининг прогрессив атрофиясига олиб келади. Ушбу ўзгаришлар одатда 2 ёшдан бошланади ва ёш ўтиши билан зўрайиб боради.

Бу касаллик биринчи марта 50 йил олдин Шимолий Швециялик Шегрен томонидан тасвирланган бўлиб, у ерда Лоффлер синдроми билан оғриган беморларнинг энг кўп сони қайд этилган. Швецияда бу касалликнинг тарқалиши тахминан ҳар 250 000 кишига битта ҳолатни ташкил этади. Ушбу касалликнинг алоҳида ҳолатлари бутун дунё бўйлаб кузатишган. Ташхис қўйиш учун ўстирилган фибробластларда ёғ альдегид дегидрогеназа фаоллигини ўлчаш ёки FALDH генидаги мутацияларни таҳлил қилиш зарур. Ёғли альдегидлар, агар уларнинг концентрацияси физиологик даражадан ошиб кетса, ҳужайралар учун зарарли маҳсулот ҳисобланади [Фицпатрик Т. ва ҳаммуаллифлар, 1999; Паркер Ф., 1996; Usatine P.П. ва бошқалар, 2012;].

Гоше касаллиги (II тури)

Ихтиозиформ эритродермия кўринишидаги ўзгаришлар, гепатоспленомегалия, опистотонус, мушаклар гипотонияси, юз скелети аномалиялари, бўғим контрактуралари, нафас олиш бузилишлари ва зўрайиб боровчи неврологик симптомлар билан тавсифланади.

Конради-Хюнерман синдроми (синоним: нуқтали туғма хондродисплазия)

Туғилгандан бошлаб ихтиозиформ эритродермияни эслатувчи эритродермия билан намоён бўлади, у фолликуляр атрофодермия шаклланиши билан сўниб боради. Тирноқ пластинкаларида дистрофик ўзгаришлар, сочларда (сийраклашиш, буралган сочлар ёки тугунли трихорексис), тишларда (молярлар гипоплазияси), кўз патологияси, суяк аномалиялари ва эпифизларда майда оҳакланиш ўчоқлари кузатилади.

KID-синдроми (кератит, ихтиоз, карлик)

Бу тери ўзгаришларининг умумий ёки маҳаллий эритрокератодермия кўринишидаги, фолликуляр гиперкератоз, кафт ва товон гиперкератози, кератит ҳамда нейросенсор карлик билан биргаликда намоён бўлишидир [ван Геэл М. ва бошқ., 2002].





24-расм

KID синдроми билан оғриган беморнинг фотосуратлари

Чанарин-Дорфман синдроми (синоними: нейтрал ёғлар тўпланиш синдроми) ихтиозиформ эритродермияни эслатувчи клиник кўриниш билан тавсифланади. Бу синдром гепатоспленомегалия, миопатия, катаракта, карлик, паст бўй, марказий асаб тизими шикастланиши ва жигарнинг ёғли дистрофияси билан биргаликда кечади. Ушбу касалликда қонда нейтрофил гранулотситларнинг вакуолизацияси кузатилади.

Чанарин-Дорфман синдроми - нейтрофилларда липид вакуолалари тўпланиши билан тавсифланадиган кўп тизимли, жуда кам учрайдиган аутосомал рецессив липид алмашинуви бузилишидир. Бу синдром биринчи марта 1974 йилда Дорфман томонидан аниқланган. 3-хромосоманинг қисқа елкасидаги ABHD5 генидаги мутациялар сабабли липидлар инсон танасининг турли қисмларидаги гранулотситларда тўпланади, жумладан мушакларда, жигарда, кўзларда, қулоқларда, марказий асаб тизимида ва суяк илигида.

Касаллик клиник жиҳатдан ихтиоз, эшитиш қобиляти йўқолиши, гепатомегалия, спленомегалия, цирроз, катаракта, кератопатия, миопатия ва аклий заифлик кўринишида намоён бўлади. С.Калён ва ҳамкасблар [2019] 38 ёшли эркак беморни қуйидаги лаборатория кўрсаткичлари билан тасвирлаганлар: аспартатаминотрансфераза (АСТ: 203 Б/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ: 151 Б/л), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ: 167 Б/л) ва креатинкиназа (КК: 1127 Б/л) даражаларининг юқорилиги ҳамда тромботситлар миқдорининг пастлиги (108.000). Ультратовуш текшируви ва гастроскопиядан сўнг беморда жигар циррози аниқланган. Аудиометрияда икки томонлама аралаш эшитиш заифлиги, офталмологик текширувда эса икки томонлама нуқтали кератопатия, эктропион ва чап кўзда катаракта аниқланган. Чанарин-Дорфман синдроми якуний ташхисини қўйиш учун периферик қон текширилган ва нейтрофилларда липидлар тўпланиши (Жордан аномалияси) аниқланган. Муаллифлар таъкидлашича, агар беморда ихтиоз, эшитиш қобиляти йўқолиши, гепатомегалия, спленомегалия, жигар циррози, катаракта, миопатия ва аклий заифлик каби ғайриоддий аломатлар кузатилса, Чанарин-Дорфман синдроми мавжудлигини кўриб чиқиш лозим [Мордовцев В.Н. ва ҳамкасблар, 2004; Уайт Г., 2009; Мурашкин Н.Н. ва ҳамкасблар, 2011; Сукало А.В. ва ҳамкасблар, 2013; Калён С. ва бошқалар, 2019].

Республикада туғма ихтиоз билан касалланган беморларни аниқлаш ва рўйхатга олиш давом этмоқда (рўйхатда 2 мингдан ортиқ бемор мавжуд). Улар орасида вульгар ихтиоз ҳолатлари энг кўп учрайди (85% дан ортиқ). Бироқ, ихтиознинг камдан-кам учрайдиган, синдромал шакллари ҳам аниқланмоқда, жумладан Попов синдроми ҳолати ҳам қайд этилган.

Попов синдроми - туғма ихтиоз билан боғлиқ бўлган нодир касаллик бўлиб, тери, кўз ва суяк-мускул тизимидаги ўзгаришларнинг уйғунлашувидан иборат. Таъкидлаш жоизки, Попов синдроми қуйидаги белгиларни ўз ичига олади: якқол ифодаланган туғма ихтиоз; бўғимлар контрактураси ва блефарофимоз (қовоқ терисининг қалинлашуви ва таранглашуви натижасида кўз ёриғининг патологик торайиши). Ушбу синдромда баъзан учрайдиган бошқа белгилар ҳам аниқланган, хусусан: тирноқ ва бармоқларнинг гипоплазияси (тирноқ пластинкалари ва бармоқларнинг шакл ўзгариши кузатилиши мумкин); ўсишнинг секинлашуви (айрим ҳолларда кузатилади); енгил даражадаги аклий заифлик (касалликнинг оғир кечиши билан боғлиқ камдан-кам учрайдиган ҳолат).

Попов синдроми туғма ихтиознинг кўп тизимли зарарланиш тури деб ҳисобланади. Синдром билан боғлиқ бўлиши мумкин бўлган мутация турлари қуйидагилар: **TGM1**, **ABCA12**, **NIPAL4** генларидаги мутация (тери кератинизациясига жавобгар); бириктирувчи тўқимани бошқарувчи

генлардаги эҳтимолий аномалиялар (блефарофимоз ва контрактуралар билан боғлиқ).

Ташхисни тасдиқлаш учун қуйидагиларни ўтказиш лозим: генетик текширув (ихтиоз билан боғлиқ ген мутацияларини аниқлаш); тери биопсияси (кератинланиш ҳолатини баҳолаш учун); офталмологик кўрик (блефарофимоз даражасини аниқлаш); ортопедик текширув (контрактураларни баҳолаш).

Ўз кузатувимизни келтирамиз. Бемор К.Ж., 1995 йилда туғилган, Қорақалпоғистон Республикаси Қўнғирот туманида истиқомат қилувчи (амбулатория картаси №487). Мурожаат қилганда бутун тери қопламнинг қуруқлиги, пўст ташлаши, жинсий ривожланишнинг кечикиши ҳақида шикоят қилган. Ёшига нисбатан бўйи 133 см (бўй SDS -5.0) ва вазни 26,6 кг (тана вазни SDS -7.2).

Тери қопламларида бутун танада яққол қуруқлик, умумий пўст ташлаш кузатилади, бу ҳолат қўл ва оёқ терисида янада яққолроқ намоён бўлган. Терининг йирик бурмалари соҳасида чуқур ёриқлар мавжуд. Қўл ва оёқ бармоқларининг майда фалангалараро бўғимларида сезиларли контрактуралар кузатилади, шишган бўғимларни пайпаслаганда оғриқ сезилади, кўрсатилган бўғимларда эрталаб қотиб қолиш ва ҳаракатсизлик қайд этилади. Барча ревматологик синамалар манфий. Кўз ёриқларининг ўзига хос торайиши кузатилади, бу узоқдан ҳам кўзга ташланади, аммо ҳеч қандай яллиғланиш белгилари йўқ. Беморни турли соҳа мутахассислари (травматолог-ортопед, эндокринолог, иммунолог ва бошқалар) кўрикдан ўтказган.

Беморга қуйидаги даволаш усуллари қўлланилди: тери қопламларини мунтазам намлаш (эмоментлар); таркибида 10-30% мочевина бўлган кремлардан фойдаланиш; тизимли ароматик ретиноидлар (неотигазон, ацетретин). Офталмолог маслаҳати натижасида кўз қуришининг олдини олувчи сунъий кўз ёшлари (корнерегел, офтагел) ишлатилди. Травматолог-ортопед қуйидаги муолажаларни ўтказишни тавсия этди: физиотерапия ва даволаш жисмоний тарбияси (контрактураларнинг олдини олиш учун); ортопедик мосламалар (бўғимларнинг яққол ифодаланган деформацияларида).

Шундай қилиб, Попов синдроми кам учрайдиган касаллик бўлиб, эҳтимол, тизимли бузилишлар билан кечадиган туғма ихтиозлар гуруҳига киради. Попов синдроми дерматолог, офталмолог, ортопед ва генетик мутахассислар иштирокида комплекс даволашни талаб қилади.



25-расм

Танадаги ихтиоз ўчоқлари



26-расм

Қўл бармоқларининг майда фалангалараро бўғимларининг яққол деформациялари

Курт-Маклин игнали ихтиози қуйидагича тавсифланади [Wang W.H. ва бошқ., 2007]:

- кафт ва товон ости гиперкератози
- тана ва оёқ-қўллар терисининг гиперкератози
- характерли хусусият "типратикан игналари"га ўхшаш тиканлар кўринишидаги яққол гиперкератоздир

Сименс типдаги буллёз ихтиоз (эксфолиатив ихтиоз) қуйидагилар билан тавсифланади:

- теридаги эрозиялар
- эрозия атрофида пўст ташлаш
- гистологик жиҳатдан эпидермиснинг юқори қатламларида эпидермолиз аниқланади

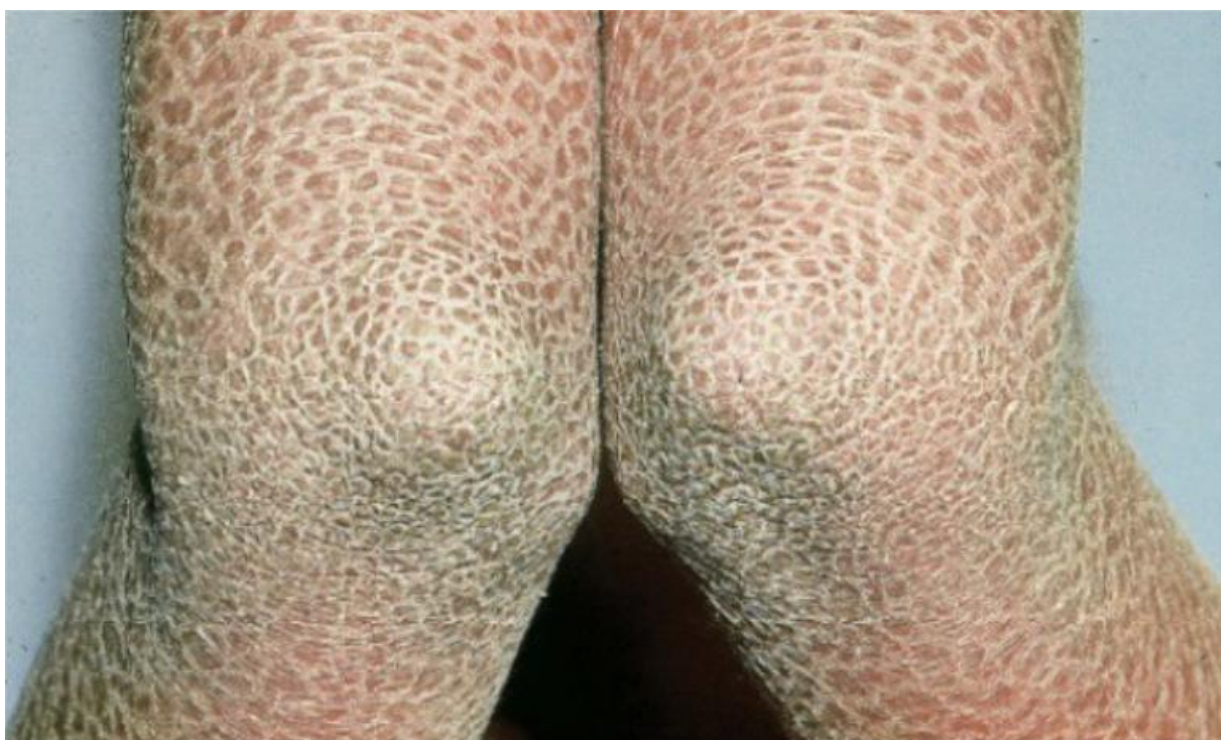
- характерли белги эрозия четларида ёқасимон пўст ташлашнинг мавжудлиги бўлиб, у "туллаш феномени" деб аталади

Касалликнинг клиник кўринишлари етарлича ўзига хос бўлиб, учта асосий белгини ўз ичига олади:

- терининг пўст ташлаши,
- Фолликуляр гиперкератоз,
- Қўл кафтларининг гиперлинеар кўриниши.

Ихтиёз касаллиги билан оғриган беморларнинг аксариятида тананинг ён томонлари ва қўл-оёқларнинг ёзувчи юзаларида терининг диффуз зарарланиши кузатилади. Бу ҳолат юзасида шохсимон тангачалари бўлган фолликуляр папулалар, шунингдек, оқ рангдан то кулранг-жигарранггача бўлган турли ўлчам ва ранглардаги шохсимон тангачалар кўринишида намоён бўлади.

Тери белгиларидан ташқари, онихорексиз ва трахионихия ҳам қайд этилади. Сочлар хиралашиб, мўрт ва сийрак бўлиб қолади.



27-расм.

Нетертон синдроми (НС) кам учрайдиган кўп тизимли аутосомал рецессив касаллик бўлиб, дастлаб 1949 йилда италиялик дерматолог Комел, кейинчалик 1958 йилда америкалик дерматолог Нетертон томонидан тасвирланган. 1964 йилда Уилкинсон ва ҳамкасблар туғма ихтиоз, инвагинант трихорексис ва атопия триадасини "Нетертон синдроми" деб таърифладилар. Кейинчалик

ушбу синдром ихтиозиформ эритродермия, атроф бўйлаб локаллашган чизикли ихтиоз ва терининг доимий қипикланиши каби турли хил тери белгилари билан намоён бўлиши мумкинлиги аниқланди [Потоцкий И.И., 1981; Каламкарян А.А. ва ҳаммуал., 1989; Мордовцев В.Н. ва ҳаммуал., 2004; Жерносек В.Ф. ва ҳаммуал., 2014; Голдсмит Л.А. ва ҳаммуал., 2015; Фурио Л. ва бошқ., 2014; Huang Q. ва бошқалар., 2023]. Касалланиш частотаси 1/200 000, тарқалиши эса 1,9/1 млн. аҳолига тўғри келади. Нетертон синдроми аутосом-рецессив белги сифатида наслдан-наслга ўтади. Бу ҳолатга 5-хромосомада жойлашган SPINK5 генидаги мутациялар сабаб бўлади. Баъзи ҳолларда ушбу синдромнинг оилавий анамнези бўлмайдиган ва НС мутирланган рецессив ген ташувчиси бўлган иккита соғлом ота-онадан рецессив геннинг иккала нусхасини олган болада аниқланади [Barbati F. ва бошқалар., 2021 Ян Ш. ва бошқалар., 2022; Martin-Garcia C. ва бошқалар., 2023]. НС янги туғилган чақалоқларда эритродермия ва бошдаги сочларнинг ғайритабиий кўриниши ёки катта ёшдаги болаларда чизикли ўраб олувчи ихтиоз ва сийрак хира сочлар кузатилганда дифференциал ташхис рўйхатида биринчи ўринда туриши керак.

Шуни таъкидлаш жоизки, НС Kazal 5-тур (SPINK5) генидаги серин протеазаси ингибиторининг икки аллелли мутациялари натижасида юзага келади.

70 дан ортиқ SPINK5 мутациялари аниқланган бўлиб, уларнинг 65 фоизиди функционал ноль аллеллар, қолган ҳолларда эса фермент фаолиятини бузувчи миссенс-мутациялар кузатилган. SPINK5 асосан эпителий ва лимфоид тўқиманинг пластинкасимон гранулаларида ифодаланувчи серин протеазаси LEKТИ нинг кўп доменли ингибиторини кодлайди. Функционал LEKТИ етишмовчилиги серин протеазаларининг назоратдан ташқари фаоллигига олиб келади ва НС билан касалланган беморларда эпидермиснинг мугуз қаватида трипсинга ўхшаш протеолитик фаолликнинг 5 баробар ошиши кузатилади [Понтоне М. ва бошқ., 2022]. Бу эса мугуз қатламда кўп қатламли липид тизимининг тўғри шаклланиши учун муҳим аҳамиятга эга бўлган липидларни қайта ишловчи ферментларнинг бошқарилишини издан чиқаради. 1-турдаги десмоглеиннинг тезлашган парчаланиши шохланган хужайраларнинг ажралиши ва тўкилишига олиб келади, бу эса пировардида мугуз қатламда юзаки ёриқларнинг пайдо бўлиши ва тери тўсиқ вазифасининг жиддий бузилишига сабаб бўлади. Бундан ташқари, LEKТИ танқислиги терининг энг муҳим яллиғланишга қарши ва микробларга қарши ҳимоя механизмларининг йўқолишига олиб келади [Sarri C.A. ва бошқ., 2017]. НС да соч ўзакларининг гистокимёвий таҳлили дисульфид боғлар миқдорининг камайишини кўрсатади, бу эса сочнинг кератин тузилмаларининг кесишган боғларининг камайиши ва соч пўстлоғи хужайралари боғлиқлигининг сусайишидан далолат беради. Соч

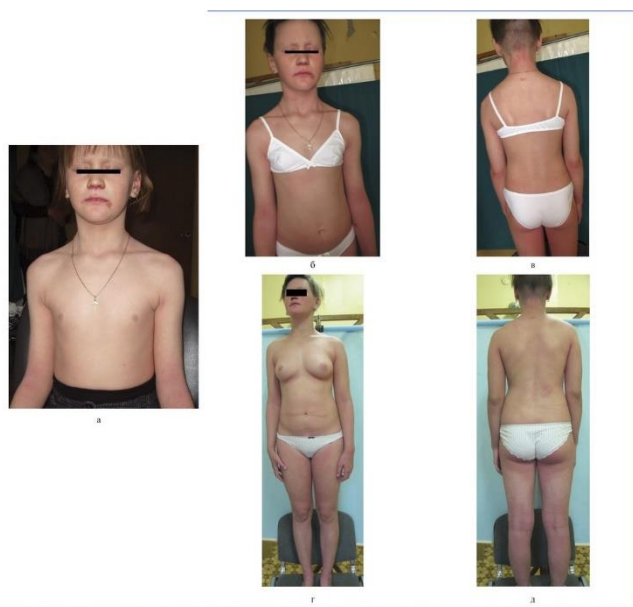


Рис. 2. Больная А. с синдромом Нитезона по время лечения в АККО: в октябре 2011 г. (а), в апреле 2012 г. (б, в) и в августе 2014 г. (г, д).

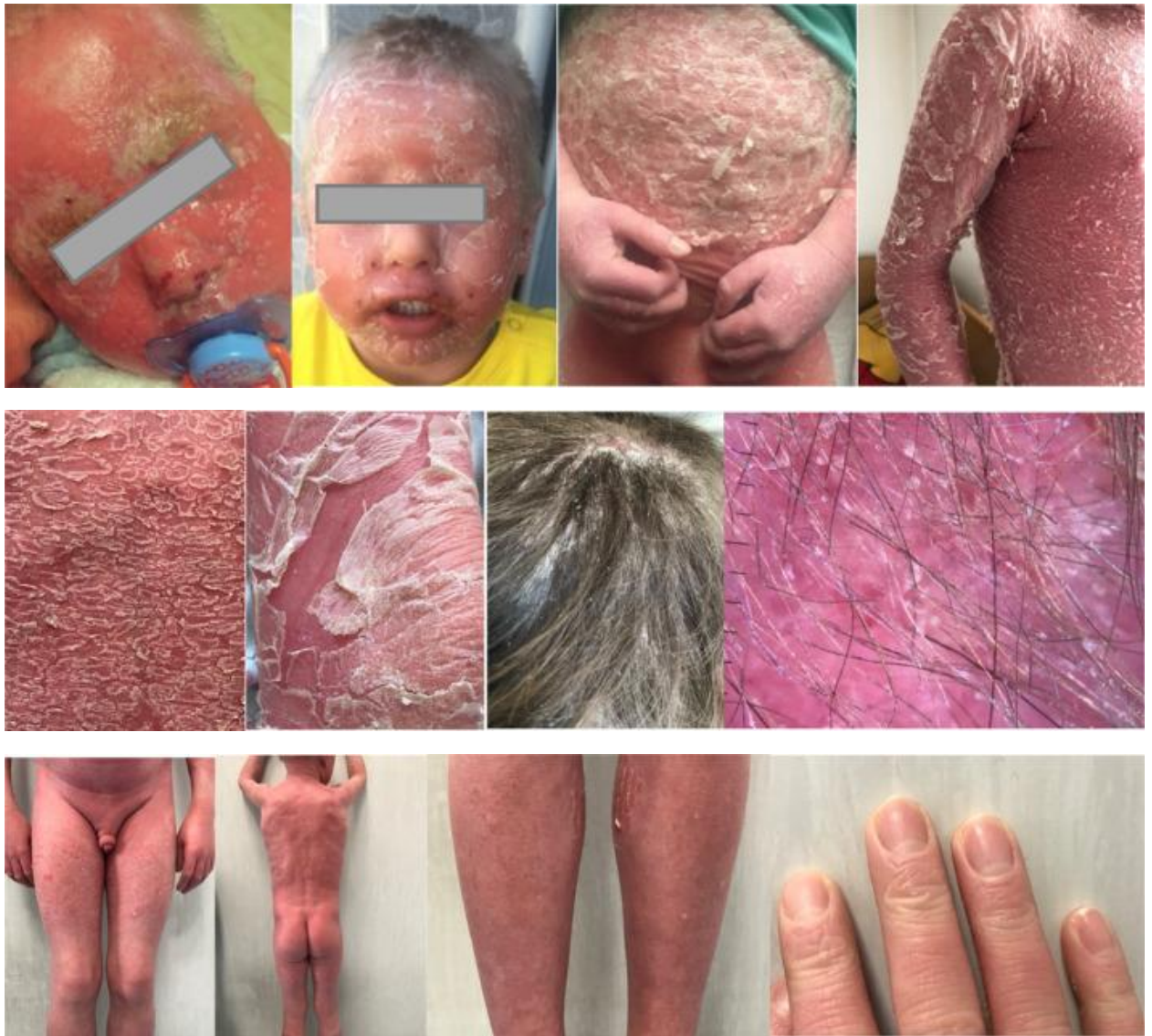


Fig. 1. a) Herpesiform and acropetalous plaques with characteristic double-edged marginal scale. b) Eczematous lesions involving the vesicle and/or comedones.



Fig. 2. a Dermoscope of eyebrow. Rambo hairs (green), gold tree hairs (yellow) and anethetika hairs (red) b Trichothecium invaginate, confirmed with optical microscope from a sample of the occipital region. c Elliptic choyche with homocystic and eosin stain at $\times 20$ magnification showing hypodermatosis, acanthosis, focal hyperkeratosis, and anastomotic anastomosis after homocystic stain.





28-расм

Нетертон синдромининг ўзига хос клиник белгилари, биринчи навбатда атопик дерматит кўринишида

Нетертон синдроми - камдан-кам учрайдиган ирсий касаллик бўлиб, у куйидаги уч белги билан намоён бўлади:

- ихтиозиформ эритродермия;
- Trichorrexia invaginata ("бамбук сочлар"), яъни калта ва синувчан сочлар;
- атопик дерматит (аллергияга мойиллик).

Касалликнинг характерли клиник учлигига куйидагилар киради: туғма ихтиозиформ эритродермия, соч толаси аномалияси ва иммунитет тизимининг бузилиши. НС соч фолликулалари ва эпидермиснинг донатор қатламида ифодаланувчи лимфоэпителиал ингибиторни кодловчи серин протеаза генидаги мутациялар натижасида юзага келади. Бу эса шох қаватининг вақтидан олдин кўчишига ва терининг ҳимоя функциясининг бузилишига

олиб келади. НС нинг характерли фенотипик кўринишларига бамбук сочлар (инвагинацияланган трихорекс), сиркумфлекс билан чизикли ихтиоз, эритродермия, қон зардобиди иммуноглобулин Е (IgE) миқдорининг юқори даражаси билан кечувчи атопик мойиллик ва В-хужайрали иммунитет танқислиги киради [Мухтаруллина Н.И., 2018].

НС туғилишда ёки ҳаётнинг дастлабки ҳафталарида намоён бўлиши мумкин. Коллодий мембрана НС нинг ўзига хос белгиси эмас. Тахминан 20% чақалоқларда гипернатриэмик дегидратация, электролитлар мувозанатининг бузилиши, тана ҳароратини бошқаришнинг издан чиқиши, ривожланишдан орқада қолиш, зотилжам ва сепсис каби ҳаёт учун хавфли асоратлар ривожланади. Оғир кечувчи беморларда тарқалган ихтиоз ва эритродермия кўринишидаги касаллик белгилари умр бўйи сақланиб қолиши мумкин. Кенг тарқалган қизариш кузатилади, тери майда тангачалар билан қопланади. Тери нуқсонли туфайли тери "ўтказувчан" бўлиб қолади ва чақалоқ нормал ўсиш ва ривожланиш учун зарур иссиқлик, сув ва оксилларни йўқотади. Енгил белгиларга эга кўплаб чақалоқлар ҳаётнинг биринчи ва иккинчи йилида ривожланишдан орқада қоладилар. Кўпчилик болаларнинг соғлиғи яхшиланса-да, уларнинг аксарияти етарли вазнда бўлмайди ва паст бўйли бўлиб қолади. Беморларнинг кўпчилигида ихтиоз аста-секин ўроқсимон ёки ҳалқасимон пўст ташлашга ва эритематоз пиллакчаларга айланади. Улар ўзига хос икки томонлама ўткир тангачалар билан ўралган бўлиб, "Юмалоқ шаклдаги чизикли ихтиоз" деб таърифланади. Пиллакчалар одатда гавда ва оёқ-қўлларда жойлашади, вақт ўтиши билан ўлчамлари, шакли ва жойлашуви ўзгариб туради, бу НС нинг тўлқинсимон кечишини акс эттиради. Зарарланишлар қичишиш билан кечади ва кўплаб беморларда букиладиган жойларда, айниқса билак, тирсак ва тизза ости чуқурчаларида экзематоз пиллакчалар ва ёки лихенизация пайдо бўлади, бу атопик дерматитнинг клиник кўринишларига жуда ўхшайди. Кўпинча қалин тангачалар шаклида бошнинг сочли қисмининг зарарланиши кузатилади. Соч ўзагининг ўсиш аномалиялари одатда чақалоқлик ва илк болалик даврида ривожланади ва ёш улғайиши билан яхшиланади, аммо улар пайдо бўлиш ёши, ифодаланиш даражаси ва тури бўйича жуда фарқ қилади. Баъзи беморларда бошдаги сочлар секин ўсиб, сийрак, ингичка ва мўрт бўлса, бошқаларда улар нормал кўринишга эга бўлади. Беморларда умр давомида пайдо бўлиши мумкин бўлган бошқа белгиларга қуйидагилар киради:

- Чизикли шаклдаги ўраб олувчи ихтиоз - терида характерли думалоқ тангачаларнинг пайдо бўлиши. Бу ҳолат одатда 2 ёшдан кейин юзага келади ва бир неча ой давомида тери аломатлари йўқолиб, яна кучайиш хуружлари билан намоён бўлиш тенденциясига эга. Тошмалар юмалоқ шаклда, шохсимон

қирраси қалинлашган ва секин ўзгарувчан нақшга эга бўлади [Guerra L. ва бошқалар., 2015].

- "Бамбук сочлари" - соч ўзагининг шарсимон деформацияси. Аксарият беморларда сочлар сийрак, аномал ўсади, калта, хира ва мўрт бўлади. Кекса беморлар қош ва киприкларини бутунлай йўқотиши мумкин. Баъзи беморларда сочлар ташқи кўринишдан нормал бўлиши мумкин, аммо микроскоп остида соч толаси аномал бўлади (субклиник вагинал трихорексис). Баъзан синган соч толаларининг дистал учида тугунсимон қалинлашувлар аниқланади ("гольф коптокчаси", "гугурт чўпи"). Кўплаб кўшимча аномалиялар, жумладан сочнинг буралиши, тугунли трихорексис ва "спираль" сочлар кузатилиши мумкин.



29-расм

Сочнинг дистал қисми проксимал қисмига ботиб кириши

Т.Дев ва бошқалар [2017] ихтиозиформ эритродермия белгилари ва соч ўзгаришлари бўлган 15 ёшли беморни тасвирлаганлар, бу ҳолат 5 ёшидан бошлаб кузатилган. Беморнинг бўйи 128 см, вазни 35 кг бўлиб, унда стероид супрессияси, остеопорознинг оғир шакли (З-ссоре индекси -3,9) ва Д витамини танқислиги аниқланган. Трихоскопия ўтказилганда "бамбук сочлари" деб аталадиган сочлар аниқланган.

НС нинг учинчи ўзига хос хусусияти иммунитет бошқарувининг бузилиши бўлиб, унга атопик кўринишлар ва В-хотира хужайралари ҳамда табиий киллер хужайралар иштирокидаги иммунитет танқислиги киради.

Аллергик кўринишлар - кўпчилик беморлар озик-овқат аллергиясига, айниқса ёнғоққа нисбатан сезгир бўладилар. Уларнинг аксариятида пичан иситмаси, бронхиал астма ва атопик дерматит ривожланиш эҳтимоли юқори.

Беморларда қондаги IgE миқдори юқори (100 дан 10 000 МЕ/мл гача) бўлиб, улар ангионевротик шиш ва эшакем хуружларидан азият чекишлари мумкин. НС ва ихтиознинг бошқа шаклларида ИЛ-17 сигналининг кучайиши кузатилган бўлиб, бу секукинумаб ва дупилумаб билан даволаш усулларида ўз аксини топган [Wang J. ва бошқалар.,2022; Wu P.C. ва бошқалар.,2023; Lefferdink R. ва бошқалар.,2023], шунингдек упадатситиниб [Sun C. ва бошқалар.,2025] қўлланилиши ҳам тасвирланган. Беморларда нафас йўлларининг такрорланувчи инфекциялари ва терининг стафилококкли инфекциялари ривожланади, улар сепсис хавфи юқори бўлган гуруҳга кирадилар. Одам папиллома вируси (ОПВ) келтириб чиқарадиган инфекциялар тез-тез учрайди ва бу соқолли эпидермодисплазия билан боғлиқ ОПВ турлари туфайли юзага келиши мумкин. ОПВ инфекциялари аногенитал соҳада ёки терининг бошқа қисмларида ясси хужайрали тери саратони пайдо бўлиш хавфини ошириши мумкин.

Эпидермиснинг микроскопик текширувида донатор қатламнинг камайиши ёки йўқолиши билан намоён бўлган паракератотик гиперкератоз, акантоз ва папилломатоз кузатилади. Дерманинг сўрғичсимон қаватида кўпинча зич, деярли тасмасимон, лимфогистиоцитар периваскуляр инфильтратлар топилади. ПАС усули билан бўялганда мугуз қатлам кучли эозинофил бўлиши мумкин. Инвагинал трихорексис, яъни соч ўзагининг дистал қисми проксимал қисмга кириб бориши, қирқилган сочларда жуда характерли ва осонгина аниқланадиган микроскопик белги ҳисобланади.

Чақалоқлик даврида НС кўпинча псориастик эритродермия ва бошқа бирламчи иммунитет танқислиги ҳолатлари билан клиник ўхшашликка эга бўлгани сабабли ташхис қўйишда қийинчилик туғдиради. Бироқ, инвагинал трихорексис ва соч толасининг бошқа аномалиялари мавжудлиги НСни бу ҳолатлардан фарқлашга ёрдам беради. Қон зардобида IgE даражасининг юқори бўлиши НСни псориаздан ажратиб олишда муҳим аҳамиятга эга.

Аутосом-доминант гипер-IgE синдроми қон зардобида IgE миқдорининг кўпайиши, атопик дерматит ва тери ҳамда нафас йўлларининг такрорланувчи инфекциялари билан характерланади. Бошқа шакллардан фарқли ўлароқ, бу синдром эритродермия эмас, балки чақалоқлик даврида папула-пустулёз тошма билан намоён бўлади. Кейинчалик беморларда оддий ихтиозда (НС) учрамайдиган юз, тиш ва скелетнинг ўзига хос аномалиялари ривожланади [Wu P.C. ва бошқ., 2018]. Эритематоз, қипиқланувчи тери ва IgE даражасининг кўтарилиши билан характерланадиган бошқа бирламчи иммунитет танқисликларига Вискотт-Олдрич, Оменн синдроми ва бошқалар киради.

Энтеропатик акродерматитда эритематоз, баъзан нақшли шаклга эга бўлган, тангачали қобикли пилакчалар одатда табиий тешиклар атрофида ва

оёқ-қўлларнинг дистал қисмларида жойлашади. Агар рух танқислигини ишонч билан инкор этиб бўлмаса, рух билан эмпирик даволаш тавсия этилади.

Икки томонлама ўткир тангачалар ва уларга мос келадиган соч ўзаклари билан ажралиб турадиган чегаралар НС учун хос бўлса, ўткинчи, ўзгарувчан эритематоз доғлар эса ўзгарувчан эритрокератодермия учун характерлидир.

Тери кўчиши синдромлари - бу доимий тери кўчиши ва турли даражадаги эритема билан характерланадиган клиник ва генетик жиҳатдан бир хил бўлмаган касалликлардир. Улар умумлашган яллиғланиш кўринишидаги туғма эритродермияни, шунингдек, гистологик ва ультраструктур аномалияларни ўз ичига олган ҳолда НС билан кўп умумий жиҳатларга эга.

Даволаш симптоматик бўлиб, беморнинг аниқ эҳтиёжларини ҳисобга олган ҳолда тузатилиши лозим. Эритродермия ва тери тўсиқ функциясининг жиддий бузилишлари билан туғилган чақалоқлар кўпинча реанимация бўлимларида даволанишга муҳтож бўлади. Ўсишдан орқада қолиш ва энтеропатия ривожланаётган беморларга етарли калория ва оксил истеъмолини таъминлаш учун озиклантиришни қўллаб-қувватлаш зарур. Ҳозирги кунда НС билан оғриган беморларни даволашнинг турли терапевтик усуллари мавжуд бўлиб, улар ҳозирда қўлланилмоқда ва келажакда ҳам фойдаланиш имконияти бор.

Антисептиклар (хлоргексидин, калий перманганат) ҳафтасига 2-3 марта қўлланилганда тери инфекцияларининг қайта юзага чиқиш хавфини камайтиришда фойдали бўлиши мумкин. Кунига бир неча марта, айниқса чўмилгандан сўнг, кератолитик воситалар (салицил кислотаси, мочевина ва бошқалар) қўллаш лозим. Бироқ, ёш болалар ва чақалоқларда кератолитикларни қўллашдан сақланиш керак, салицил кислотаси 2 ёшгача бўлган болаларга қарши кўрсатма ҳисобланади, 10% дан юқори мочевина эса 1 ёшгача бўлган болаларга тавсия этилмайди. Кальципотриол - Д витаминининг синтетик аналоги бўлиб, антипролифератив таъсирга эга, айрим дерматозларда кератиноцитлар нинг якуний дифференциациясига ёрдам беради; ташқи даво сифатида қўлланилиши мумкин (0,05% ли мазь). Пимекролимус ва такролимус (кальциневрин ингибиторлари) қичишиш, тери белгилари ва касалликнинг оғирлигини камайтиради, самарали ва яхши ўзлаштирилади деб ҳисобланади.

Тизимли ретиноидлар турли хил самарадорликка эга бўлиб, бу баъзи беморларда аҳволнинг сезиларли даражада яхшиланишига, бошқаларида эса кучайишига олиб келади. Ретиноидлар билан даволашнинг фойдаси тор полосали ва кенг полосали ультрабинафша нурланишни денгиз суви ванналари билан биргаликда қўллашда намоён бўлади.

НС вена ичига юборилган иммуноглобулинлар билан даволанишга жавоб бериши мумкин, чунки у бирламчи иммунитет танқислиги касаллиги ҳисобланади. Сўнгги йилларда НС билан оғриган беморларда ген-муҳандислик биологик препаратларини (инфликсимаб, дупилумаб, омализумаб ва бошқалар) қўллаш масалалари фаол муҳокама қилинмоқда ва бу айниқса дупилумаб препаратига тааллуқли. НС билан оғриган 15 ёшли қизда ИЛ12/ИЛ23 га қарши инсон моноклонал антитаналари бўлган устекинумабнинг қўлланилиши ҳақида якка ҳолат хабарлари мавжуд. Бундан ташқари, НС билан оғриган беморларда ИЛ-17 экспрессиясининг ошиши ҳақида маълумотлар мавжуд бўлиб, бу ушбу гендерматозни даволашда секукинумабдан фойдаланиш имконини берди.

НС билан оғриган беморларни бошқаришда кўп тармоқли ёндашувнинг аҳамияти кўрсатилган: эндоскопия ўтказиш имконияти, чунки НС белгиларидан бири эозинофил эзофагитдир; НС билан оғриган беморларда ўсишнинг кечикиши ва ўсиш аномалиялари ўсиш гормони препаратларини қўллашни талаб этади; Д витамини танқислиги хавфининг ошиши уни тўлдириш зарурлигини кўрсатади; НС билан оғриган ўсмирлар кўпинча психосотсиал ва нейрпсихологик муаммоларга дуч келишади [Todt I. ва бошқалар., 2006]. НС белгилари ёш ўтиши билан яхшиланиш тенденциясига эга эканлигини таъкидлаш лозим. Касаллик белгиларининг йўқлиги ёки камайиши даврлари вақти-вақти билан кучайишлар билан алмашилиб туради, бунда НС тери саратони ривожланиш хавфини ошириши мумкин.

Шундай қилиб, Нетертон синдроми ўзига хос клиник кўринишга эга бўлиб, ички аъзолар томонидан турли хил патологиялар, айниқса атопия ҳодисалари билан кечадиган синдромли ихтиозлар гуруҳига киради. Шу сабабли, дупилумаб препарати билан мақсадли даволаш усули асосланган. Ихтиозларнинг умумий гуруҳида ҳам, Нетертон синдромида ҳам кейинги тадқиқотлар зарур, чунки тўғри танланган даволаш усули ушбу беморларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада яхшилаш ва уларни кундалик ҳаётга мослаштиришга имкон беради.

(Нетертон синдроми билан оғриган беморларнинг фотосуратлари)



30-расм

Гавда ва қўл-оёқлардаги шаклли шикастланиш ўчоқлари



31-расм

Клиник жиҳатдан псориаз ўчоқларига ўхшаш юз ва тана териси жароҳатлари



32-расм

Юз терисининг шикастланиши ва бош сочининг ўсиш хусусиятлари



33-расм

Терининг айрим қисмларидаги пиллакчали зарарланиш ўчоқлари



34-расм

Тери қопламасининг умумий зарарланиши, бош сочли қисмида сийрак, атрофияга учраган сочлар



35-расм

Нетертон синдромидаги ихтиозсимон эритродермия белгилари



36-расм

Бош сочли қисмида Нетертон синдроми белгилари, хира ва сийрак сочлар кўзга ташланади

Ихтиоз - терининг ирсий касаллиги бўлиб, гиперкератоз кўринишидаги шохланишнинг диффуз бузилиши билан тавсифланади ва терида балиқ тангчасини эслатувчи қипиқларнинг пайдо бўлиши билан намоён бўлади

Ихтиознинг оддий ва Х-боғлиқ каби классик шаклларида ташқари, ихтиоз белгилари турли генетик синдромлар таркибида, жумладан Нетертон синдроми, Шегрен-Ларсон синдроми, Рефсум синдроми, Руд синдроми, KID-синдроми, CHIME-синдроми, CHILD-синдроми ва бошқаларда учраши мумкин

Руд синдроми (ксеродермал олигофрения) туғма ихтиозсимон эритродермия, тўлиқ соч тўкилиши, инфантилизм, паканалик, жинсий ривожланишнинг кечикиши ва ақлий заифлик, тутқаноқ хуружлари ҳамда полиневрит кўринишидаги неврологик бузилишлар билан тавсифланади. Руд синдроми аутосом-рецессив тарзда ирсийланади. Беморларнинг териси қалинлашган, гиперпигментацияга учраган, ғадир-будур, тери бурмаларида кора псевдоакантоз ва кафт-товон кератози белгилари кузатилади

Ўз кузатувимизни келтирамиз. Хоразм вилоятида истиқомат қилувчи 22 ёшли В.С. исмли бемор аёл. Иккинчи фарзанд сифатида муддатидан олдин туғилган (кесарча кесиш орқали). Чақалоқда туғилган пайтидан бошлаб терининг кизариши ва тарқоқ қипиқланиш ўчоқлари кўринишидаги тошмалар мавжуд

эди. Туғилганда бошининг сочли қисмида оз миқдорда соч ўсиши кузатилган. Қизча яхши ривожланмаган, тана вазни доимо етишмовчилик бўлган. Барча ҳаракат рефлекслари, жумладан эмиш рефлекси ҳам заифлашганлиги сабабли, чақалоқ тез орада сунъий овқатлантиришга ўтказилди. Ёш улғайиши билан тери инфильтрацияси кучайиб борди, ифлос кулранг рангдаги йирик тангачалар пайдо бўлди. 3 ёшида болада тутқаноқ хуружлари бошланди, шу боис тегишли дори воситалари (бензонал) тайинланиб, невропатолог назоратига олинди. Бемор ҳеч қачон мактабгача таълим муассасаларига бормаган, чунки у тенгдошларидан паст бўйи ва энг асосийси, ақлий қолоқлиги билан кескин фарқ қиларди. Ўқиш ва ёзишни билмайди. Ҳайз кўрмайди. Анамнезда ота-оналар ўртасида яқин қариндошлик никоҳи аниқланган. Ушбу оилада биринчи фарзанд ҳам маълум тери ўзгаришларига эга бўлиб, улар асосан терининг қуруқлигида, баъзи жойларда янада яққолроқ намоён бўлади, гарчи у мактабга қатнаган ва ўрта маълумотга эга бўлса-да.

Бемор бир неча бор турли соҳа мутахассислари: неонатологлар, педиатрлар, неврологлар, психиатрлар, эндокринологлар, акушер-гинекологлар томонидан кўриқдан ўтказилди. Улар томонидан кўплаб лаборатория текширувлари (гормонал профиль, ички аъзолар ультратовуш диагностикаси, ЭКГ, ЭЭГ ва бошқалар) ўтказилди.

36-расм



Руд синдроми билан оғриган бемор

Тери патологик жараёни умумлашган характерга эга бўлиб, бутун тери юзасида кузатилади. Патологик жараён тери инфильтрацияси, ифлос-кулранг

тусли зич ёпишган тангачалар шаклланиши кўринишида намоён бўлади. Сочли қисмда соч ўсиши йўқ, айрим жойларда фақат туксимон, дистрофик сочлар мавжуд. Қўл ва оёқ тирноқ пластинкалари йўқ. Периферик лимфа тугунлари пайпасланмайди, улар устидаги тери ўзгармаган.

Тери белгилари ва кўплаб преморбид ҳолатлар асосида туғма ихтиоз (Руд синдроми) ташхиси қўйилди.

Беморга симптоматик даволаш ва ташқи юмшатувчи терапия ўтказилиб, булар бемор ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган.

Касалликнинг кечиши ва прогнози туғма ихтиоз шаклига боғлиқ. Ёз мавсумида тери симптоматикасида бироз яхшиланиш кузатилади, аммо касалликнинг тўлиқ ремиссияси юз бермайди.

Юқорида тасвирланган туғма ихтиоз ҳодисаси ҳомила ихтиози (Арлекин ҳомиласи) сингари жуда кам учрайди. Бундай ихтиоз ички аъзоларда ҳаёт билан мос келмайдиган жиддий ўзгаришлар бўлиши туфайли ўлим билан якунланади.



38-расм

Руд синдроми (бошнинг сочли қисмидаги чандиқли ўзгаришлар)

Кератит-ихтиоз-карлик синдроми (KID синдроми) дастлаб 1915 йилда Бёрнс томонидан тавсифланган, кейинчалик 1981 йилда Скиннер томонидан батафсил ўрганилган ва номланган. KID синдроми кам учрайдиган эктодермал дисплазия ҳисобланади. У бета-2 тирқишли алоқа оқсилларини кодловчи коннексин-

26 генидаги ва бета-6 тирқишли алоқа оқсилларини кодловчи коннексин-30

генидаги гетерозигот мутациялар натижасида келиб чиқади. Мутациялар тирқишли контактлар тизимида бузилишларни келтириб чиқаради, бу эса эпителий гомеостазига, дифференциациясига, иммунитет жавобига ва эктодерма эпителийсида ўсма пайдо бўлишига таъсир кўрсатиши мумкин.

Фолликуляр окклюзия бир қатор касалликларда, айниқса, акне касаллигида юзага келади. Шунингдек, у фолликуляр окклюзион триаданинг (йирингли гидраденит, кистоз ҳуснбузар ва бошнинг сочли қисмининг ажратувчи целлюлити бирлашмаси) ва тетраданнинг (триада ва пилонидал синус касаллиги) боғловчи белгиси ҳисобланади. Хондрик синдроми ва KID-синдроми билан боғлиқ ҳолда муаллифлар 6 та ҳолатни тақдим этадилар. Улардан 4 тасида кистоз ҳуснбузар ва бошнинг сочли қисмини ажратувчи целлюлитни ўз ичига олган триада кузатилган.

Кўрсатилган синдромлар ёндош касалликларнинг генетик асослари ҳақида кутилмаган маълумот бериши мумкин. KID синдроми дастлаб қисқартмада назарда тутилган белгилар бўйича аниқланган: кўриш қобилятининг ёмонлашувига олиб келадиган кератит, майда тангачали ихтиоз ва карлик. Бироқ, кейинчалик бу фикр шубҳа остига олинди, чунки тери ўзгаришлари тангачалардан кўра кўпроқ лихенификатсияга ўхшайди ва шу сабабли ҳақиқий ихтиоз эмас, эшитиш қобилятини йўқотиш қисман хусусиятга эга ва кератит кечикиб ривожланади. Бундан ташқари, KID синдромининг одатий клиник кўриниши қисқартмада мавжуд бўлмаган турли хил аломатларни ўз ичига олади: эритрокератодермия, шох парданинг томирланиши, ёруғликдан қўрқиш, такрорланувчи бактериал ва замбуруғли инфекциялар, тирноқ дистрофияси, тиш аномалиялари, шунингдек, ясси хужайрали карцинома ҳамда шиллиқ пардалар ва терининг бошқа ўсмаларига мойиллик.

KID синдроми коннексин-26 генидаги мутациялар натижасида юзага келади. Коннексин - бу тўртта трансмембран доменли трансмембран оқсил бўлиб, тирқишли контактлар ва хужайралараро алоқани шакллантиришда иштирок этади. Коннексинлар одатда ўсма ўсишини тўхтатувчи оқсиллар сифатида қаралади. Метастазларда коннексинларнинг, шу жумладан коннексин-26 нинг юқори экспрессияси ва мембрана локализациясининг аниқланганлиги муҳим факт ҳисобланади [Травис Л. ва бошқ., 2023].

Ихтиоз кечишининг кўплаб клиник вариантлари мавжуд бўлиб, бу генодерматоз неврологик симптомлар билан биргаликда намоён бўлиши ва SEDNIK синдроми деб аталиши мумкин [Vinayagamani С. ва бошқ., 2022]. Баъзида ген мутациялари камдан-кам учрайдиган ҳолатларни келтириб чиқаради, масалан, MBTPS2 генининг ноёб варианты туфайли оғир туғма ихтиоз оёқ-қўлларнинг ривожланиш нуқсонлари билан бирга кузатилиши мумкин [Migliavacca М.П. ва бошқ., 2023].

ИХТИОЗНИ ТАШХИСЛАШ

Беморларнинг шикоятлари ва анамнестик маълумотлар, одатда, терининг кенг тарқалган қуруқлигини кўрсатади, бу эса қипиқланиш, тангачалар ҳосил бўлиши ва тери қалинлашиши билан кечади - бу белгилар доимий бўлиб, ихтиознинг барча шакллари учун хосдир. Бироқ, касалликнинг турли клиник турлари ўзига хос хусусиятларга эга бўлиб, улар ирсийланишнинг генетик механизми, аломатларнинг намоён бўлиш даражаси ва бошқа аъзолар ҳамда тизимларнинг жараёнга жалб этилишига боғлиқ бўлади.

Оддий ихтиоз. Одатда бу касаллик туғилгандан сўнг дарҳол намоён бўлмайди. Кўп ҳолларда, дастлабки аломатлар боланинг ҳаётининг биринчи йили давомида кузатилади, гарчи касаллик бошланиши кечикиши ҳам мумкин. Тери ҳолатининг яхшиланиши кўпинча ёз мавсумида, айниқса денгиз соҳилида бўлганда кузатилади, йилнинг совуқ ва қуруқ пайтларида эса аломатлар кучаяди. Бу турдаги ихтиозга чалинган болаларда кўпинча атопик дерматит ва бошқа аллергия ҳолатлар аниқланади. Балоғат ёшига етгандан сўнг касаллик белгилари одатда камаёди. Касаллик кўпинча беморнинг яқин қариндошларида ҳам топилади.

Х-хромосомага боғлиқ ихтиоз. Бу турнинг дастлабки кўринишлари ё туғилишдан, ё ҳаётнинг дастлабки ойларида намоён бўлади. Бошланғич клиник манзараси оддий шаклга ўхшайди, аммо вақт ўтиши билан тангачалар ранги тўқлашиб, оч жигаррангдан тўқ жигарранггача, ҳатто қора ранггача ўзгаради, айниқса тана ва бўйин терисида. Бу аломат "ифлос бўйин" ҳодисаси деб аталади. Касаллик сезиларли мавсумий ўзгаришларсиз сурункали кечади. Ирсият жинсга боғлиқ бўлгани сабабли, фақат эркаклар касалланади, аёллар эса мутацияга учраган ген ташувчиси ҳисобланади. Кўпинча ёндош бузилишлар - шох парданинг хиралашуви, крипторхизм ва гипогенитализм кузатилади.

Ламеллар (пластинкасимон) ихтиоз. Касаллик туғилишдан бошланади, дастлабки кўринишларнинг икки хил варианты кузатилиши мумкин: коллодий пардаси ёки кучли эритродермия ва қипиқланиш. Ёш улғайган сари эритродермия белгилари аста-секин йўқолиб боради ва пластинкасимон қипиқланиш устунлик қила бошлайди. Тана ҳароратини бошқариш тизимининг бузилиши ва тер ажралишининг камайиши туфайли беморлар йилнинг иссиқ фаслида аҳволининг ёмонлашганини сезишади. Эктропион ва экслабион кўпинча чақалоқлик даврида яққол намоён бўлади. Ламеллар шакл иккинчи даражали қариндошларда ҳам учрайди, бироқ бундай ҳолатлар камдан-кам кузатилади.

Нобуллёз туғма ихтиозиформ эритродермия. Пластинкасимон ихтиозда бўлгани каби, бу касаллик ҳам туғилгандан сўнг дарҳол намоён бўлади, бунда

коллодий ҳомила ёки эритродермия шаклида бошланиши мумкин. Ёш ўтиши билан эритродермиянинг белгилари сусаяди, бироқ катталарда теридаги ўзгаришлар кўпинча тананинг очик жойларида сақланиб қолади. Касалликнинг клиник кўриниши об-ҳаво омиллари - шамол, совуқ ва иссиқ таъсирида кучаяди. Эрта болаликдан бошлаб терининг кизариши фонида майда пластинкасимон қипиқланиш кузатилади ва бу ҳолат умр бўйи давом этади. Ёз ойларида тер ажралишининг камайиши ва эритродермия туфайли беморларнинг аҳволи ёмонлашиши мумкин. Эктропион (қовоқларнинг ағдарилиши) ва экслабион (лабларнинг ёрилиши) ҳаётнинг дастлабки йилларида энг кўп намоён бўлади. Айрим ҳолларда иккинчи даражали қариндошларда ҳам шунга ўхшаш туғма ихтиозиформ белгилар аниқланиши мумкин.

Туғма буллёз ихтиозиформ эритродермия (ТБИЭ). Асосий клиник белгилар чақалоқ туғилган пайтдан бошлаб кузатилиб, тери мацерациясида намоён бўлади. Қуриганда эритродермия фонида пўст ташлаш кузатилади. Айрим ҳолларда юпка қопқоқли пуфакчалар пайдо бўлиб, ўз-ўзидан вужудга келади ва тез битади, соғлом терига ўхшаш тери қисмларини қолдиради. Ёш улғайиши билан пўст ташлаш дастлаб юпка, кейинчалик қалин қатқалоқларга айланади. Булар тизза ва тирсакларда концентрик ўчоқларни ҳосил қилади, бурмалар орасида эса дағал шохсимон қирралар шаклланади. Биринчи даражали қариндошларда ТБИЭ мавжудлиги жуда кам учрайди. Мавсумий кучайишлар кучсиз намоён бўлади.

Эпидермолитик гиперкератоз. Бу қуйидаги морфологик ўзгаришлар билан тавсифланадиган патогистологик синдромдир:

- Эпидермиснинг базал қавати тўғри структуравий тузилишини сақлаб қолиши.
- Тикансимон қаватдаги хужайралараро боғланишлар мустаҳкамлигининг бузилиши ва хужайралар орасидаги алоқаларнинг узилиши.
- Хужайра цитоплазмасида пикнотик ядролар ва базофил киритмалари пайдо бўлиши.
- Турли ўлчам ва шаклдаги кератогиалин доначалари миқдорининг кўпайиши билан донадор қатламнинг кенгайиши (шу сабабли "донадор дегенерация" деб аталади).
- Шохсимон қаватнинг қалинлашуви (паракератоз элементлари мавжуд бўлган зичлашган гиперкератоз).

Эпидермолитик гиперкератоз кўплаб касалликларнинг, жумладан буллёз туғма ихтиозиформ эритродермия (БТИЭ) ва игнали ихтиознинг (ИИ)

морфологик асоси ҳисобланади. [Захарова Э.К. ва ҳаммуалл., 2000; Маннонов А.М. ва ҳаммуалл., 2005; Орловская И.В. ва ҳаммуалл., 2009; Скрипкин Ю.К. ва ҳаммуалл., 2009; Аврил М. ва бошқ., 2016].

Ҳозирги кунда буллёз туғма ихтиозиформ эритродермиянинг (БТИЭ) икки тури фарқланади: кафт ва товон териси зарарланиши билан (кафт-товон тури) ва бундай зарарланишсиз (кафт-товонсиз тури). Ултраструктура даражасида БТИЭнинг барча клиник вариантларида характерли белги эпидермиснинг супрабазал қатламида тонофиламентларнинг гомогенланиши ва тўпланишидир.

Ташқи кўринишидан БТИЭга ўхшаш бўлган игнали ихтиозда эпидермиснинг базал қавати хужайраларида тонофиламентлардан перинуклеар қобиқлар шаклланади. Илгари игнали ихтиоз БТИЭнинг бир тури деб тахмин қилинган, аммо сўнгги тадқиқотлар бу фаразни инкор этди.

Маълумки, БТИЭда супрабазал қаватнинг мутант кератинлари - K1 ва K10 синтезланади. Касалликнинг кафт-товонсиз турида кўпинча K1 генида, кафт-товон турида эса K10 генида мутация аниқланади. Ушбу мутациялар мазкур оксилларни кодловчи 12 ва 17-хромосомаларнинг муайян қисмларида жойлашган.

Игнасимон ихтиёз билан касалланган беморларда ўтказилган линкаж таҳлили БИЭ ёки бошқа маълум касалликларнинг генлари билан боғлиқликни тасдиқламади. Игнасимон ихтиёзда тонофиламентлар тузилишининг ўзгариши 12 ва 17-хромосомалардаги кератин генлари билан эмас, балки кератинлар экспрессиясини бошқарувчи генлар билан боғлиқ деб тахмин қилинмоқда.

2000 йилда Э.К. Захарова ва ҳамкасблари игнасимон ихтиёзга ўхшаш, аммо ултраструктурасида фарқлар бўлган ғайриоддий клиник ва морфологик фенотипни тавсифладилар. Эпидермиснинг супрабазал қаватида тонофиламентлардан перинуклеар қобиқларнинг шаклланиши умуман эпидермолитик гиперкератоз ва хусусан игнасимон ихтиёз гуруҳида генетик гетерогенликни кўрсатади. Муаллифлар аниқлаган ўзгаришлар игнасимон ихтиёзнинг янги варианты ёки унга яқин ҳолат бўлиши мумкин.

Ҳомила ихтиёзи. Чақалоқ туғилганда (кўпинча муддатидан олдин) қалин кулранг қобиқ билан қопланган бўлиб, у вақт ўтиши билан қораяди ва ёрилади, натижада чуқур, секин битадиган яралар очилади. Боланинг оғзи очиқ, қулоқлари, бурни ва қўллари қаттиқ ёпишган ва шакли ўзгарган, яққол эктропион кузатилади. Кўпинча ташқи эшитув йўллари ва бурун шохсимон массалар билан тўсилган бўлади. Шу сабабли боланинг овқатланиши, нафас олиши ва ҳаракатланиши қийинлашади. Болаларнинг кўпчилиги ҳаётининг дастлабки ҳафталарида пневмония ёки сепсисдан вафот этади. Омон қолган

холларда клиник кўриниш аста-секин ламелляр ихтиёз белгиларига ўхшаб қолади. Оила тарихида одатда бундай ҳолатлар учрамайди.

Ихтиоз ташхисини қўйишда анамнез муҳим аҳамиятга эга. Бемордан ёки унинг ота-онасидан анамнез йиғишда қуйидаги жиҳатларга эътибор қаратиш лозим:

- яқин қариндошларда (биринчи ва иккинчи даражали қариндошлик) ихтиознинг мавжудлиги;
- шажара тузиш;
- дастлабки аломатлар пайдо бўлган ёш;
- касаллик белгиларининг мавсумий ўзгаришлари;
- аллергия касалликларнинг мавжудлиги;
- ҳамроҳ касалликлар - гастрит, энтероколит, ўт йўллари дискинезиясининг мавжудлиги.

Гистологик текширув "ихтиоз" ташхисини тасдиқлашда ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Хусусан, оддий ихтиоз учун қуйидагилар хос: соч фолликулалари тешикларида кератотик тиқинлар ҳосил бўлиши билан кечувчи ўртача гиперкератоз; донатор қатламнинг юпқалашиши ёки йўқлиги. Дермада кам сонли периваскуляр лимфогистиоцитар инфильтратлар, ёғ безлари атрофияланган, соч фолликулалари ва тер безлари сони ўзгармаган [Куклин В.Т., 1988; Мордовцев В.Н., Цветкова Г.М., 1993; Цветкова Г.М. ва ҳаммуаллифлар, 2003; Антон-Лампречт И., 1994; Chewn М.К.Й. ва бошқалар, 2024].

Х-хромосомага боглик ихтиёз учун қуйидагилар хос: яққол гиперкератоз, донатор қатлам ўзгармаган ёки бироз қалинлашган, ўртача акантоз, дермада периваскуляр лимфогистиоцитар инфильтратлар.

Р.Р. Рижко ва ҳаммуаллифлар (2010) генодерматоз билан касалланган 25 нафар бемор ҳамда уларнинг яқин қариндошлари (биринчи даражали қариндошлар) периферик қон лимфоцитларидан фойдаланиб ситогенетик тадқиқотлар ўтказдилар. Тадқиқот жараёнида лимфоцитлар културасида хромосома абберрацияларини аниқлаш учун скрининг амалга оширилди. Аниқланган абберрациялар икки турга бўлинди: хромосом ва хроматид. Хроматид абберрациялари орасида якка ва жуфт фрагментлар, шунингдек, асентрик ҳалқалар устунлик қилган бўлса, хромосома абберрациялари дисентрик хромосомалар, Делециялар ва транслокацияларни ўз ичига олган.

Генодерматоз билан касалланган беморлар ва соғлом одамларда абберрация частотасининг қиёсий таҳлили беморларда хромосома беқарорлигининг

статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошганлигини кўрсатди. Олинган натижалар Луи-Бар синдроми (16%), Штурге-Вебер касаллиги (10%), Клиппел-Тренон синдроми (7%) ва нейрофиброматоз (6%) каби факоматозлар билан оғриган беморларнинг ситогенетик таҳлили натижалари билан таққосланарли эди. Таққослаш учун, соғлом одамларда лимфоцитлардаги хромосома абберрацияли ҳужайралар частотаси одатда 3% дан ошмайди, ўртача қиймат эса 1,2% атрофида бўлади.

Илгари тавсифланмаган моноген генодерматозларда хромосома тузилишининг беқарорлиги, эҳтимол, ген экспрессиясининг бузилиши билан боғлиқ бўлиб, бу ҳужайра бўлиниши, ўсиши, дифференциацияси ва нормал фаолиятининг издан чиқишига олиб келади. Тадқиқотчилар турли касалликларда хромосома абберрациялари даражасининг ошишини одатда ДНК таъмирлаш механизмлари самарадорлигининг пасайиши билан боғлайдилар.

Олинган маълумотларни қуйидагича талқин қилиш мумкин: оддий ихтиоз филаггрин генидаги мутациялар туфайли юзага келади. Филаггрин - сутемизувчилар эпидермисининг кератогиалин гранулаларидаги асосий оқсил компоненти бўлиб, эпидермис дифференциациясида ва ҳужайраларни аллергенлар ҳамда инфекция кўзгатувчиларидан ҳимоя қилувчи тўсик вазифасини таъминлашда муҳим роль ўйнайди. Филаггрин фаоллигининг пасайиши ёки бутунлай йўқолиши ҳужайраларнинг турли таъсирларга, жумладан мутаген омилларга чидамлилигини камайтиради, бу эса хромосома абберрациялари частотасининг ошишига олиб келиши мумкин. Эҳтимол, интралокус гетерогенлик билан боғлиқ бўлган турли беморлардаги филаггрин фаоллигининг ўзгарувчанлиги оддий ихтиоз билан оғриган беморларда хромосома беқарорлигининг даражасини белгилайди. Шунга кўра, бемор ҳужайраларидаги хромосома абберрациялари частотаси филаггрин генидаги мутация оғирлигининг кўрсаткичи сифатида хизмат қилиши мумкин.

Эстрогенлар, андрогенлар ва холестеролнинг ўтмишдошлари ҳисобланган 3-бета-гидроксистероид сульфатларнинг метаболизми ва гидролизида иштирок этувчи стероид сульфатаза генидаги мутациялар Х-хромосомага боғлиқ рецессив ихтиёз билан оғриган беморларнинг гормонал ҳолатига таъсир кўрсатади. Бу маълумотларни гормонларнинг, хусусан кортикостероидларнинг, митотик циклга таъсири, жинсий хроматинли ҳужайралар сонининг камайиши ва хромосомаларнинг тузилишидаги ўзгаришлар билан таққослаш имконини беради.

Хромосомаларнинг тузилишидаги аномалиялар ўрганилганда, ихтиёз билан оғриган беморлардан бирида келиб чиқиши номаълум бўлган ортиқча минихромосома аниқланди. [Простякова Е.М. ва ҳаммуал.,2005; Максимов В.Н. ва ҳаммуал.,2008; Рижко П.П. ва ҳаммуал.,2010; Абени Д. ва бошқалар.,2021].

Ихтиёз билан касалланган пробандларнинг генеалогик таҳлили биринчи даражали қариндошлар орасида бемор қариндошлар йўқлигини кўрсатди. Пробанднинг на ота-онасида, на қизида касаллик белгилари кузатилмаган. Текширилганларнинг клиник кўриниши аутосом-доминант вульгар ихтиёзга мос келади.

Тадқиқот давомида ихтиёз билан оғриган икки беморда 14 ва 15-хромосомаларнинг акротсентрик соҳаларидаги гетерохроматин худудларининг полиморфизм вариантлари ташувчилари аниқланди. Аутосом-доминант вульгар ихтиёз билан оғриган бир беморда 15-хромосоманинг қисқа елкасида катталашган йўлдош топилди. X-хромосомага боғлиқ рецессив ихтиёз билан касалланган иккита пробанднинг онасида (кариотип XX, 14ps+) 14-хромосоманинг қисқа елкасида ҳам катталашган йўлдош аниқланди.

Айрим хромосомаларнинг гетерохроматин соҳаларининг кенгайиши маълум даражагача нейтрал бўлиши ва патологияларни келтириб чиқармаслиги мумкин. Бироқ, генетик муҳитга қараб, бу ақлий қоқоқлик, ўз-ўзидан аборт ва бошқа бузилишлар каби фенотипик намоён бўлишлар билан кечадиган турли патологик жараёнларга олиб келиши мумкин. Акротсентрик хромосомалар йўлдошларининг катталашishi ва патологиялар ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ҳали етарлича ўрганилмаган ва қўшимча тадқиқотларни талаб этади.

Ушбу белгилар бўйича аниқланган гетероморфизмлар частотаси тахминан ҳар 30 кишидан бирида кузатилади. Маркер хромосомалар Украина аҳолисини кариотиплашда тахминан ҳар 500 кишидан бирида учрайди.

Генодерматозлар ва уларнинг қариндошлари бўлган 25 нафар бемордан иборат умумий гуруҳда 14 ва 15-хромосомалардаги йўлдошлари катталашган полиморфизмнинг 4 та ҳолати, маркер хромосоманинг 1 та ҳолати ва Й-хромосоманинг катта елкаси қисмининг 1 та Делецияси аниқланди. Ушбу маълумотларни хромосома беқарорлигини ўрганиш натижалари билан биргаликда таҳлил қилганда, шундай хулосага келиш мумкинки, хужайраларнинг тузилиш оқсиллари учун масъул бўлган ёки хужайра жараёнлари бошқарувининг тизимли бузилишларини келтириб чиқарадиган генлар мутациялари генодерматозларда митотик фаоллик ва хромосомаларнинг ажралиш жараёнларининг бузилишига олиб келади. Бу эса, ўз навбатида, ихтиоз мисолида кўрсатилганидек, умумий геном беқарорлигига сабаб бўлади. Шундай қилиб, ушбу касалликлар билан оғриган беморлар хромосома беқарорлиги билан кечадиган моноген патологиялар бўйича хавф гуруҳини ташкил этади [Рижко П.П. ва ҳаммуаллифлар, 2010].

ИХТИОЗНИНГ ЛАБОРАТОРИЯ ДИАГНОСТИКАСИ

Йигирма йилдан ортиқ вақт давомида ихтиозларни туғруқдан олдин ташхислашнинг асосий усули ҳомила тери қоппамаси биопсияси ва кейинги

электрон микроскопик таҳлил бўлиб келган. Бу жараён одатда ҳомиладорликнинг 19- ва 23-ҳафталари оралиғида ўтказилади. Бироқ, молекуляр-генетик технологияларнинг ривожланиши ва туғма ихтиозларнинг оғир шаклларига сабаб бўлувчи аниқ мутацияларнинг аниқланиши, ҳомиладорликнинг дастлабки босқичларида молекуляр диагностикани жорий этиш имконини берди. Бундай усуллар амниотсентез ва хорион ворсинкаларини олишни ўз ичига олади.

Диагностика жараёнида Х-хромосомага боглик ихтиёзни аниқлашга алоҳида эътибор қаратилади. Касалликнинг бу шакли ташхиси, жумладан, STS генини таҳлил қилиш орқали флуоресцент *in situ* гибридлаш (FISH) усули ёрдамида амалга оширилади. Бундан ташқари, биокимёвий скрининг она қонида конъюгацияланмаган эстриол миқдорининг пасайганлигини аниқлаши мумкин, бу ҳомилада юзага келиши мумкин бўлган патологиянинг қўшимча белгиси сифатида қаралади.

Молекуляр-генетик текширув, шунингдек, ламелляр ихтиоз ва туғма буллоз бўлмаган ихтиозиформ эритродермияга сабаб бўлувчи мутацияларни аниқлаш учун қўлланилади. Бу мақсадда TGM1, ALOX12B, ALOXE3 ва ABCA12 генлари ўрганилади, бу бир қатор тадқиқотларда ўз тасдиғини топган [Гинтер Э.К. ва бошқ., 1986; Жерносек В.Ф. ва бошқ., 2014; Дигиованна Ж.Ж. ва бошқ., 2003; Дев Т. ва бошқ., 2017; Ишида-Ямамото А. ва бошқ., 2000].

Беморларни текшириш ва кузатиш бўйича тавсиялар

Анемия ва сувсизланиш белгиларини аниқлаш мақсадида чақалоқларда электролитларни текширишни ўз ичига олган стандарт клиник ва биокимёвий қон таҳлилларини ўтказиш.

Тизимли ретиноидлар билан даволашни режалаштириш чоғида хавф гуруҳидаги беморларда Д витамини даражасини йилига 1-2 марта назорат қилиш.

Триходистрофия (кўндаланг чизиклар) белгиларини истисно этиш ва Нетертон синдромига хос "бамбук" сочларни аниқлаш учун бош ва қош соҳаларидаги сочларнинг микроскопик таҳлилини ўтказиш.

Аниқ патоген мутацияларни аниқлаш имконини берадиган автоматик тўғридан-тўғри секвенирлаш усули билан ДНК диагностикасини ўтказиш, бу аниқ ташхис қўйиш, генетик маслаҳат бериш ва пренатал тестларни ўтказиш учун муҳим аҳамиятга эга [Spingler T. ва бошқ., 2024].

Х-хромосомага боглик ихтиёзни туғруқдан олдинги ва антенатал ташхислаш усуллари

Амниотик суюқлик ёки хорион тўқимасининг хужайра културалари таҳлили асосида стероид сульфатаза ферменти танқислигини аниқлаш. Шунингдек, периферик қон лимфоцитлари билан Саутерн бўйича ДНК гибридизацияси усули қўлланилади.

Ҳомиладор аёл сийдиги эстрогенлар даражасига текшириш: унинг пасайиши ҳомилада патология мавжудлигини кўрсатиши мумкин.

Микдорий спектрометрия ёрдамида бемор қонидаги холестерин сульфат концентрациясини ўлчаш - Х-хромосога богликшаклда бу кўрсаткичнинг кўтарилиши кузатилади.

Тери тўқималарини электрон-микроскопик текшириш.

Хужайравий ва гуморал иммун жавобнинг мумкин бўлган бузилишларини аниқлаш учун иммунологик текширув ўтказиш.

Қўшимча инструментал ва лаборатория усуллари:

Ҳомила биопсиясидан фойдаланган ҳолда туғруқдан олдинги ташхис қўйиш ёки ирсий ихтиозларга сабаб бўлувчи мутацияларни аниқлаш мақсадида кейинги морфологик ёки молекуляр таҳлил учун хорион ворсинкаларини олиш.

Ташхисни аниқлаштириш зарур бўлганда - нозологик шакллари фарқлашга қаратилган тери биоптатларининг тириклик пайтидаги гистологик текшируви. Чақалоқни неонатолог, офтальмолог (эктропион мавжуд бўлганда), отоларинголог (ташки эшитув йўли бекилиб қолганда) кўригидан ўтказиш.

Беморлар ва уларнинг оила аъзоларига тиббий-генетик маслаҳат бериш.

Ҳомиладорликни режалаштириш ва туғилишдан олдинги ташхис қўйиш учун акушер-гинеколог маслаҳати.

Ихтиоз ташхисини қўйишнинг халқаро мезонлари мавжуд бўлса-да, кўп ҳолларда дерматологлар ушбу генодерматоз ҳолатларини тўлиқ аниқлай олмайдилар. Бу эса ихтиозни аниқлашни яхшилаш учун қўшимча диагностика тестларидан фойдаланишни талаб этади. Бундай усуллардан бири дерматоскопия бўлиб, у сўнгги йилларда кенг тарқалди. Бунинг сабаби, ушбу тадқиқот усулининг ноинвазивлиги ва соддалигидадир. Мавжуд адабиётларда ихтиоз билан оғриган беморларда дерматоскопия бўйича фақат айрим тадқиқотлар мавжуд.

Тери ва таносил касалликларини ташхислаш ҳамда даволаш стандартларига (2017 йил) мувофиқ, ихтиоз билан оғриган 10 ёшдан 43 ёшгача бўлган 24 нафар бемор (17 эркак, 7 аёл) комплекс текширувдан ўтказилди. Дермоскопия "HEINE DELTA 20" аппарати ёрдамида амалга оширилди, натижалар "Canon EOS 550D" фотоаппарати билан 1:30 катталаштириш ва ИЗО 200 адаптери сезгирлиги остида қайд этилди. Патогистологик текширувлар анъанавий усулда, тери соҳасининг дастлабки маҳаллий оғриқсизлантириши билан ўтказилди.

Клиник маълумотларга асосланиб, ихтиознинг икки шакли аниқланди: энгил ва оғир. Бу тасниф қуйидаги мезонларга кўра белгиланди: тошмаларнинг кучлилиги, йил давомида дерматологга мурожаат қилиш тезлиги, доимий ташқи даволаш зарурияти, йил давомида тизимли даволаниш олиш ва бошқалар. Бизнинг беморлар гуруҳимизда ихтиознинг энгил шакли 24 нафар беморнинг 16 тасида (66,7%) ва оғир шакли 8 тасида (33,3%) кузатилди. Engил шаклда тошмалар тери қуруқлиги, фолликуляр гиперкератоз, майда тангачасимон пўст ташлаш, ёғ-соч аппарати атрофияси ва соч дистрофияси кўринишида намоён бўлди. Тери биоптатларини патогистологик текшириш эпидермиснинг шох қавати тузилиши бузилмаган ҳолда гиперкератоз мавжудлигини, соч фолликулалари оғзида шохсимон тикинлар борлигини кўрсатди. Дерманинг сўрғичсимон қавати остида периваскуляр лимфоцитар инфильтрат аниқланди.

Дерматоскопик текширув натижасида тери нақшининг текисланиши, сохта пигментли тўрнинг мавжудлиги ва ҳалқасимон тузилмаларнинг пайдо бўлиши каби ўзига хос ўзгаришлар аниқланди. Шунингдек, тўғноғичсимон капиллярлар кўриниб туради, камдан-кам ҳолларда "нуқта" шаклидаги капиллярлар ("шампан томчилари") кузатилади. Гиперкератоз ва ўзига хос капиллярларнинг ривожланиши ихтиознинг патогомоник белгиси - "шампань томчилари"нинг пайдо бўлишига асос бўлади. Ушбу дерматоскопик манзара ихтиознинг энгил шаклига хос эди. Ихтиознинг оғир шаклида ҳам ўзига хос дерматоскопик белгилар аниқланди: йирик кубсимон тузилмалар, шох қаватининг ёриқлар билан ажралган катта конгломератлари билан ифодаланган гиперкератоз ("муз эриши" белгиси), ёғ-соч фолликулаларининг яққол атрофияси кўзга ташланади. Бизнинг фикримизча, "муз эриши" белгиси кучли гиперкератоз билан боғлиқ бўлиб, бундай беморлар ароматик ретиноидлар билан тизимли даволанишга муҳтож. Ихтиознинг энгил ва оғир шакллари қиёсий ташхислаш бўйича маълумотларни келтирамиз (5-жадвалга қаранг).

Ихтиознинг турли шаклларида клиник-морфологик тавсифи

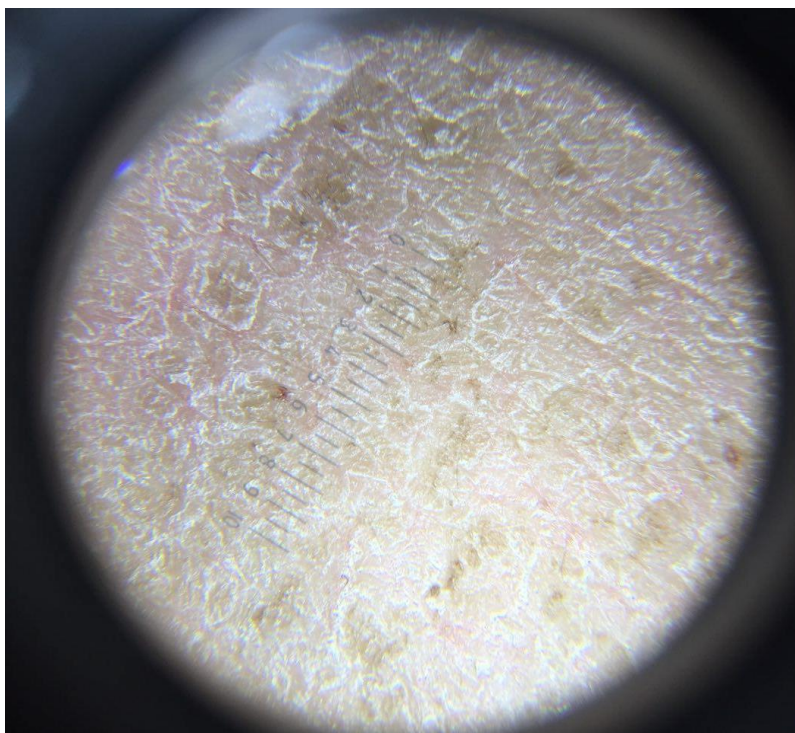
Клинический вариант ихтиоза	Клинические проявления ихтиоза	Дерматоскопические особенности ихтиоза	Патогистологические особенности ихтиоза
Легкая форма (вульгарный и ламеллярный ихтиоз)	Выраженная сухость кожи, неравномерный гиперкератоз, фолликулярный гиперкератоз, атрофия сально-волосяных фолликулов, атрофия волос	Кожный рисунок сглажен, наличие псевдопигментной сетки, образуются петлистые структуры, cerebriformной внешности, представлены короткие капилляры (шпилькообразные), редко встречаются точечные капилляры («брызги шампанского»).	Умеренный гиперкератоз без нарушения структуры рогового слоя эпидермиса, роговые пробки в устьях волосяных фолликулов, разрастание мальпигиевого слоя, незначительный периваскулярный инфильтрат в подсосочковом слое дермы, гиперкератоз, зернистый слой без изменений, значительное разрастание эпидермальных выростов
Тяжелая форма (буллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия, эпидермолитический ихтиоз, эпидермолитический гиперкератоз Брока)	Выраженный гиперкератоз, массивные чешуйки, значительный фолликулярный гиперкератоз, глубокие трещины	Выраженные кубические структуры, выраженный гиперкератоз, глубокие трещины и симптом «таяние льда», атрофия сально-волосяных фолликулов, волосы на гладкой коже деформированы или отсутствуют, выражен симптом «брызги шампанского».	Массивный гиперкератоз, акантокератолизис, неравномерный акантоз, зернистая дегенерация мальпигиева слоя с ослаблением межклеточных соединений шиповидного слоя эпидермиса

Ўтказилган тадқиқотлар ихтиоз билан оғриган беморларда дерматоскопик текширувлар ўтказиш зарурлигини кўрсатади, чунки биринчидан, касаллик кечишининг оғирлигини аниқлаш, иккинчидан, ўтказилаётган даволашнинг самарадорлигини кузатиш имконини беради. Беморларни ноинвазив текшириш усули сифатида дерматоскопия дерматовенерологик хизматнинг турли босқичларида қўлланилиши мумкин, бу эса ушбу усулнинг аҳамиятини янада оширади. Ихтиоз билан оғриган беморларнинг дерматоскопиясида аниқланган патогномоник белгилар

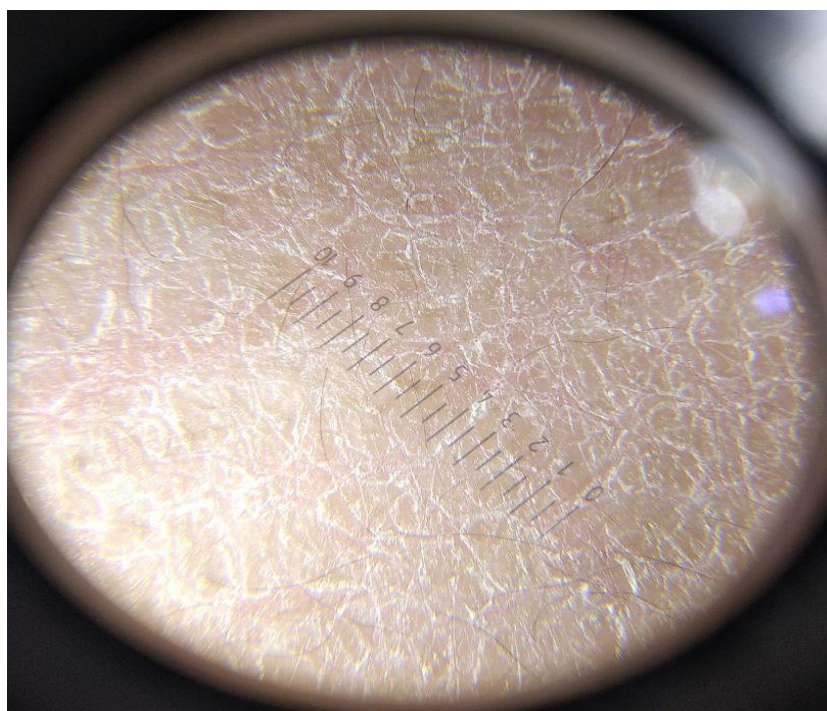
дифференциал ташхис қўйишда ва ушбу генодерматозни даволаш тактикасини тўғри танлашда ёрдам беради.

Шундай қилиб, ихтиоз билан оғриган беморларда дерматоз кечишининг оғирлигини баҳолашнинг объектив усули сифатида дерматоскопия ўтказиш зарур, аниқланган патогномоник белгилар эса кўриб чиқиладиган касалликни фарқлаш имконини беради.

40-rasm.



41-rasm.



Расмда ихтиоз билан оғриган беморларнинг тери қопламлари дерматоскопияси кўрсатилган (38 ва 39-расмларга қаранг).

ИХТИОЗНИНГ ГИСТОЛОГИК МАНЗАРАСИ

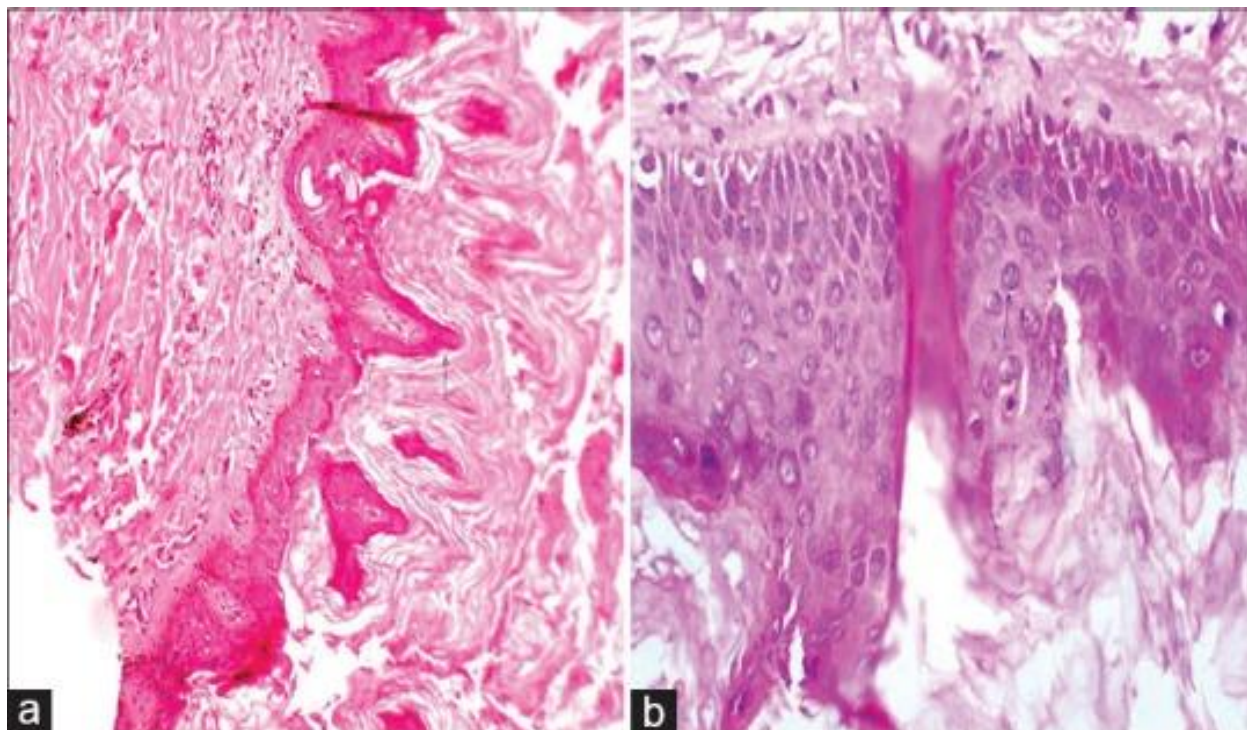
Оддий ихтиознинг гистопатологик белгилари енгил ортокератотик гиперкератоз (гипогранулёз ёки агранулёз билан ёки уларсиз) ва эпидермисда кератогиалин доначаларининг сезиларли даражада камайиши ёки йўқлигини ўз ичига олади [Заки Т. ва бошқ., 2018]. Доначалар ҳам кичикроқ, донадор қатлам эса ё камайган, ё бутунлай йўқ. Яллиғланиш инфильтрати ҳам кузатилмайди. Бундан ташқари, уч ўлчамли органотипик културалар корнеодесмосомаларнинг паст зичлигини (тўлиқ йўқолмаганини), нуқсонли юкланишни ва донадор қатламнинг хужайралараро бўшлиғида пластинкасимон таначалар таркибининг вақтидан олдин ажралишини ултраструктура даражасида кўрсатади. Пластинкасимон материалга тўлиқ ишлов берилмаганлиги аномал пластинкасимон икки қатламли тузилишга олиб келади, бу оддий ихтиознинг яна бир ўзига хос хусусияти ҳисобланади [Цветкова Г.М. ва ҳаммуал., 2003; Клигман А.М., 1964].

Бундан ташқари, инфрақизил спектроскопия шох қаватининг липид тузилишининг пасайганлигини кўрсатиши, кератиноцитлар кўпайишининг кучайиши ва заиф зич бирикмалар туфайли гиперпластик эпидермис ҳам шох қаватида кузатилиши қайд этилган. Бу гиперплазия танадаги кенг тарқалган ясси тангачаларнинг сабабидир. Бошқа томондан, супрабазал эпидермал қатламларнинг морфологияси, агар умуман таъсирланган бўлса, минимал даражада ўзгаради.

Ҳозирги кунда ихтиоз билан касалланган беморларда ўтказилган гистологик текширувлар шуни кўрсатадики, эпидермиснинг донадор қавати йўқлиги ёки сезиларли даражада юқалашиши билан бир қаторда, кератогиалин гранулаларининг асосий оқсили бўлган профилаггрин экспрессиясининг пасайиши ёки бутунлай йўқлиги кузатилмоқда. Профилаггрин филаментлар орасида барқарор дисулфид боғларини шакллантиришда муҳим аҳамиятга эга, чунки у микрофибриллалар тутамларини зич бирлаштиришга ёрдам беради. Мембрана қопламига эга бўлмаган кератогиалин гранулалари профилаггриндан ташқари лорикрин, инволюкрин оқсиллари ва липидларни ҳам ўз ичига олади. Электрон микроскопик таҳлил натижаларига кўра, оддий ихтиоз билан оғриган беморларда донадор қаватнинг айрим хужайраларидаги гранулалар майда ва етилмаган кўринишда бўлиб, асосан филамент тутамларининг четларида жойлашган [Мордовцев В.Н., Цветкова Г.М., 1993; Пальцев М.А. ва ҳаммуалл., 2004].

Оддий ихтиознинг гистологик манзараси ретенцион гиперкератоз мавжудлиги ҳамда донатор қаватнинг юқалашиши ёки йўқлиги билан тавсифланади. Гиперкератоз эпителиал соч фолликулаларига тарқалиб, уларнинг оғизларида йирик кератотик тикинларни ҳосил қилади, бу эса клиник жиҳатдан фолликуляр гиперкератоз сифатида намоён бўлади. Тикансимон қават юқалашган, эпидермосит ҳужайралари сони камайган, базал қаватда эса меланин миқдори ортиши ҳисобига кучли пигментация кузатилади. Соч фолликулалари сони камаяди, ёғ безлари атрофияга учрайди, тер безлари сони эса меъёрдан то камайишгача ўзгариб туради. Дермада кичик периваскуляр лимфоцитар инфильтратлар аниқланади.

Игнаги ихтиоз учун оғир ортокератотик гиперкератоз, акантоз ва папилломатоз хосдир. Донатор ва тикансимон қаватларда характерли перинуклеар вакуолизацияга эга икки ядроли ҳужайраларнинг мавжудлиги патогномоник белги ҳисобланади. Донатор қатлам нотекис донаторликка эга 2-3 қатор ҳужайралардан ташкил топган бўлиб, кўпинча ҳужайра ичи шиши ва кариопикноз кузатилади. Базал қаватда митотик фаолликнинг ортиши қайд этилади. Дермада шишган эндотелиал ҳужайраларга эга капиллярлар сони кўпайиши ҳамда лимфоцитлар, гистиоцитлар ва семиз ҳужайралардан иборат ўртача периваскуляр инфильтратлар аниқланади.



42-расм

Ихтиознинг патогистологик белгилари

Арлекин ихтиозида ёруғлик микроскопияси орқали терининг ҳар қандай соҳасида, жумладан бошнинг сочли қисми, юз ва қафтларда ғайриоддий қалин шохсимон қатлам кузатилади. Одатда, акантоз кузатилмайди. Хужайраларнинг базал, тиканак ва донатор қатламлари, шунингдек дерма кўзга кўринадиган ўзгаришларни намоиш этмайди. Яллиғланиш хужайралари инфильтрацияси, қоида тариқасида, йўқ, бироқ иккиламчи инфекция ҳолатларида яллиғланиш кузатилиши мумкин. Ултраструктура даражасида эпидермиснинг юқори қаватидаги кератиноцитлар да гиперкератозга хос белгилар аниқланади. Юқори тиканак ва донатор қаватлардаги кератиноцитлар цитоплазмасида пластинкасимон доначалар, шунингдек, аномал кўп пуфакчали таначалар ва аутофагосомалар топилмайди. Биринчи шохланган хужайралар қавати билан донатор хужайралар қавати оралиғида хужайра ташқарисидаги пластинкасимон тузилмалар мавжуд эмас. Базал ва тиканак хужайраларда сезиларли ўзгаришлар кузатилмайди, аммо бошнинг сочли қисми, юз, гавда ва оёқ-қўлларнинг ушбу кератиноцитлар ида оз миқдорда гигант митохондриялар учрайди. Тилдан ташқари тананинг барча қисмларида, тўлиқ шохланмаган хужайраларда ғайритабиий липид томчилари ва вакуолалар кўринади, баъзи вакуолалар эса зич гранулалар ёки пластинкасимон тузилмаларни ўз ичига олади. Липид томчилари ва вакуолалари нотўғри шохланган хужайраларнинг проксимал ва дистал қаватларининг хужайра ичи бўшлиқларига жойлашган. Шохланган хужайраларнинг қобиғи нормал кўринишга эга, аммо шох қатламида хужайра ташқарисидаги пластинкасимон тузилмалар йўқ [Niemi K.M. ва бошқалар., 1994; Шибата А., Акияма М., 2015].

ИХТИОЗНИНГ ДИФФЕРЕНЦИАЛ ТАШХИСИ

Оддий ихтиознинг дифференциал диагностикаси атопик дерматит, аллергия ва контакт дерматит, тери ксерозини ўз ичига олади. Тери ксерози ўз-ўзидан кейинги ҳолатлар учун моил омил ҳисобланади. Бошқа дифференциал ташхисларга пластинкасимон ихтиоз, Х-хромосомага боглик ихтиёз, Арлекин ихтиози, Шегрен-Ларсон синдроми киради [Беренбейн Б.А. ва ҳамкасблари, 1989; Кубанова А.А. ва ҳамкасблари, 2009].

Дифференциал диагностика нуқтаи назаридан орттирилган ихтиозни ҳам ёдда тутиш лозим, чунки генодерматознинг бу шакли кўпинча катталарда намоён бўладиган Ходжкин лимфомаси, саркоидоз, қалқонсимон без касалликлари каби тизимли касалликлар билан боғлиқ.

Ихтиознинг ламелляр шаклини дифференциал ташхислашда ушбу патологияни бошқа тери касалликларидан ажратиб турадиган бир қатор ўзига хос клиник белгиларни ҳисобга олиш керак. Касаллик туғилишдан бошлаб намоён бўлади, кўпинча "коллоид ҳомила" деб аталадиган босқичдан

бошланади. Асосий белгилари орасида йирик шохсимон тангачаларнинг шаклланиши билан кузатиладиган пластинкасимон пўст ташлаш, доимий эктропион ва экслабиум, тери бурмалари, кафт ва товонларнинг зарарланиши мавжуд. Характерли хусусиятлари фолликуляр гиперкератознинг йўқлиги, ремиссия даврларининг жуда кам ёки умуман кузатилмаслиги ва даволанишга сезгирликнинг пастлигидир. Морфологик таҳлилда гиперкератознинг пролифератив шакли аниқланади.

Бошқа патологияларни истисно қилиш учун қуйидаги касалликларни ҳисобга олиш лозим:

Оддий ихтиоз - ламелляр ихтиоздан фарқли ўлароқ, чақалоқ туғилганда унинг тери қопламаларида, одатда, патологик ўзгаришлар кузатилмайди. Дастлабки клиник белгилар ҳаётнинг 3-ойидан олдин пайдо бўлмайди. Кўпинча, касаллик йирик бурмалар соҳасига таъсир қилмайди, юз териси эса вақт ўтиши билан тангачалардан тозаланиб боради.

Х-хромосомага боғлиқ рецессив ихтиоз - фақат эркак жинсидаги шахсларда учрайди. Тангачалар тўқроқ рангда бўлиб, яллиғланиш реакцияси кузатилмайди. Кафт ва оёқ тагидаги тери одатда зарарланмайди. Кўпинча бошқа аномалиялар ҳам кузатилади: катаракта, криптоорхизм, мойак ўсмалари. Гистологик текширувда гиперкератознинг ретенцион тури аниқланади.

Туғма нобуллёз ихтиозиформ эритродермия - тарқоқ эритема ва майда кумушранг тангачалар билан тавсифланади. Эктропион камроқ учрайди, бармоқ ёстиқчаларидаги тери нақшининг текисланиши билан намоён бўладиган ижобий Куклин белгиси кузатилиши мумкин.

Буллёз туғма ихтиозиформ эритродермия учун хос бўлган белгилар учлигини: пуфакчалар, эрозиялар ва ўзгармаган тери соҳалари ташкил этади. Чақалоқ туғилганда унинг териси ёрқин қизил, шишган бўлиб, нам жойлар мавжуд, шох қатлами йўқ, бироқ коллодион пардаси белгилари кузатилмайди. Пуфакчалар ҳаётнинг биринчи кунлари ёки ҳафталаридан бошлаб пайдо бўлади. Пуфакчалар ёрилган жойларда терининг қипиқланиши ва қизариши кузатилади. 2-4 ёшда асосан букувчи юзалар ва бурмалар соҳасида сўғалсимон сўрғичли гиперкератоз ривожланади. Кўпинча кучли ёқимсиз ҳид сезилиб туради. Янги туғилган чақалоқларда Николский белгиси ижобий бўлади.

Lusio мохови - моховнинг ниҳоятда кам учрайдиган, ғайриоддий шакли бўлиб, истисно ҳолларда ҳам эътиборга олиниши лозим. Ушбу мохов шаклининг деярли барча ҳолатлари Мексика ва Коста-Рикада қайд этилган бўлиб, бунда касаллик склеродермиядагидек ялтироқ ва таранг тери пайдо бўлиши билан кечган. Тери аста-секин буришиб, атрофияга учрайди, оёқларда шиш ривожланади. Касалликнинг сўнгги босқичларида "ихтиоз" ривожланади.

Моховнинг лепроматоз турига хос бўлган қошнинг ён қисмидаги сочларнинг тўкилиши - ҳақиқий ташхисни гумон қилишга имкон берадиган ягона белгидир. Беморлар бир неча йил ичида кахексиядан вафот этадилар. Орттирилган ихтиоз малабсорбсия синдроми, онкологик касалликлар фонида ривожланади ёки идиопатик касаллик ҳисобланади. Конъюнктива қуруқлиги, глоссит, афтоз стоматит ва бошқа ўзгаришлар хос. Теридаги белгилар оддий ихтиоздагига ўхшаш бўлади.

Игнасимон ихтиознинг қиёсий ташхисини ўтказишда ирсий кератозларнинг бошқа шакллари, айниқса туғма буллёз ихтиозиформ эритродермияни ҳисобга олиш жуда муҳим. Баъзи тадқиқотчилар веррукоз эпидермал невуснинг икки томонлама шаклини игнасимон ихтиознинг бир тури сифатида кўриб чиқишга моил, бу эса якуний ташхис қўйишда муайян қийинчиликларни келтириб чиқаради ва дерматология ҳамжамиятида баҳс-мунозараларга сабаб бўлади.

Веррукоз эпидермал невус кератинотситар невуслар қаторига киради. Уларга эпидермал хужайраларнинг сўгалсимон кўпайиши хосдир. Бу тузилмалар туғма бўлиши ёки чақалоқлик даврида пайдо бўлиши мумкин.

Клиник жиҳатдан икки асосий тури фарқланади:

Блашко чизиклари бўйлаб жойлашган бир томонлама чизикли невус (*nevus unius lateralis*);

Кенг тарқалган икки томонлама тури, анъанавий равишда "игнали ихтиоз" (*ichthyosis hystrix*) атамаси билан боғлиқ

Камдан-кам ҳолларда кичик шикастланиш ўчоқлари бўлган чекланган шакли учрайди.

Энг кенг тарқалган тури чизикли веррукоз эпидермал невусдир. Касаллик одатда думалоқ ёки кўпбурчакли доғлар, папулалар ёки тери рангидаги/пушти папилломатоз элементларнинг пайдо бўлиши билан бошланади. Вақт ўтиши билан элементлар катталашади, уларнинг ранги қизғиш-жигарранг ёки тўқ жигарранг тусга киради. Дастлабки юмшоқ тошмалар аста-секин зичлашиб, гиперкератотик пилакчаларни ҳосил қилади. Уларнинг юзаси бироз ғадир-будирдан то яққол папилломатозгача ўзгариб туради.

Гарчи чизикли невус дастлабки жойлашган ҳудуддан ташқарига тарқалиши мумкин бўлса-да, одатда балоғатга етгандан сўнг касалликнинг кейинги ривожланиши кузатилмайди.

Камдан-кам ҳолларда касаллик ички аъзоларнинг шикастланиши билан кечади. Бундай ҳолат чизикли веррукоз эпидермал невус синдроми сифатида маълум. Энг кўп учрайдиган тизимли бузилишлар орасида марказий асаб

тизими, суяк-мушак тизими ва юрак-қон томир тизимининг ривожланиш нуқсонлари мавжуд. Баъзи ҳолларда туғма катаракта ҳам кузатишган.

Чизиқли веррукоз невоснинг ички аъзолар онкологик касалликлари, Маффуччи синдроми, Ядассон ёғ безли невоси ва "жунсимон" соч невоси билан боғлиқлиги ҳақида маълумотлар мавжуд.

Шуни эътиборга олиш керакки, ўсма ўзгариши веррукоз невоснинг ҳар қандай шаклида - у маҳаллий, бир томонлама ёки тизимли бўлишидан қатъи назар, юзага келиши мумкин. Адабиётларда невос ўзгаришлари фониди кератоакантома, шунингдек базал ва ясси хужайрали тери саратони ривожланиш ҳолатлари қайд этилган.

АСОРАТЛАР

Вульгар ихтиоз билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифати сезиларли даражада ёмонлашади. Кучли тангачалар, кўшимча эритема, тери қопламаларининг лихенизациясига олиб келадиган қичишиш, тер ажралишининг бузилиши ва иккиламчи инфекциялар беморларнинг кундалик фаолияти ва ижтимоий ҳаётига тўсқинлик қилади. Катталар болаларга қараганда кўпроқ азият чекишади.

Терининг нормал функциясини йўқотиши оқибатида оддий ихтиоз болаларда рахит ва ўсишнинг кечикиши билан боғлиқ Д витамини танқислигига олиб келиши мумкин. Ихтиоз билан оғриган 10 нафар америкалик болалар орасида ўтказилган тадқиқотларда, нормал калория истеъмолига қарамасдан, озуқа моддалари етишмовчилиги аниқланган. Шикастланган теридан моддаларнинг йўқолиши туфайли калорияга бўлган эҳтиёж меъёрдан ортиқ даражада ошиши қайд этилган.

Оддий ихтиоз ва ушбу касалликнинг бошқа турлари билан оғриган беморларда кўпинча кўз патологияси кузатилиши аниқланган. Жумладан, Саудия Арабистонида ихтиознинг турли шакллари бўлган 11 нафар бемор иштирокида тадқиқотлар ўтказилган. Ламинар ихтиознинг асорати сифатида юқори ва пастки ковоқлар эктропиони аниқланган. Таъкидлаш жоизки, эктропион кератопатия, кератит ва ҳатто шох парданинг тешилишига олиб келади, бу эса кўриш ўткирлигига таъсир қилади ва даволаш қийинлашади. Эктропионни тери кўчириб ўтказиш орқали даволаш мумкин ва бундай ҳолларда касаллик оқибати ижобий бўлади. Бошқа кўз асоратларига Рефсум синдромидаги пигментли ретинит киради. Бу синдромал ихтиозга хос бўлиб, юқорида кўрсатилган кўз патологияси унинг белгиларидан биридир. Шунингдек, катаракта ҳам ихтиоз билан оғриган беморларда кузатилиши мумкин бўлган асоратлардан бири ҳисобланади [Alakloby O.M. ва бошқ., 2023].

Таъкидлаш жоизки, ихтиоз – терининг камдан-кам учрайдиган ирсий касаллиги бўлиб, эпидермиснинг нотўғри кератинизацияси билан тавсифланади. Чандикли эктропион туғма ихтиознинг энг кенг тарқалган кўз касаллиги ҳисобланади. Қовоқ терисининг зўрайиб боровчи субэпителиал чандикланиши ва ғайритабиий мугузланиши иккала қовоқнинг прогрессив эктропионига олиб келади, бу эса лагофталм ва шох парданинг очилишига сабаб бўлади. Бундай ҳолатларда чандикли эктропионни жарроҳлик йўли билан даволаш мураккаб бўлиб, кўпинча қониқарсиз натижалар беради. Операциядан олдин донор ва қабул қилувчи қисмларни маҳаллий қўлланиладиган мойловчи моддалар ва ретиноидлар билан тўғри ишлаш трансплантацияни осонлаштиради ва тўқималарнинг битишини яхшилайдиган. Муаллифлар [Subramanian H., Nivean P.D., 2020] чандикли эктропион билан кечган пластинкасимон ихтиознинг учта ҳолатини тақдим этдилар. Бу ҳолатлар жарроҳлик аралашуви билан биргаликда қўлланилган операциядан олдинги маҳаллий даволаш ёрдамида муваффақиятли бартараф этилган.

Шуни таъкидлаш керакки, оддий ихтиоз билан оғриган беморларда кучли пўст ташлаш ташқи эшитув йўлида тангачаларнинг тўпланишига олиб келиши ва уни тўсиб қўйиши мумкин, бу эса беморларнинг эшитиш қобилиятини пасайтиради. Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ихтиоз билан оғриган беморлар қулоқларида кучли оғриқ, қичишиш ва эшитиш қобилиятининг пасайишини ҳис қилишади. Эшитиш қобилиятининг пасайиши катта ёшдаги беморларнинг 74 фоизида ва 18 ёшгача бўлган беморларнинг 55 фоизида қайд этилган. Эшитиш қобилиятини текшириш натижалари нотўғри бўлган беморларнинг деярли ярми эшитиш мосламаларидан фойдаланишни бошлагани аниқланган.

Туғма ихтиознинг бир неча ҳолати терининг ёмон сифатли ўсмалари, кўпинча ясси ҳужайрали саратон билан боғлиқ эканлиги аниқланган. Ихтиознинг меланома билан алоқаси фақат 3 та ҳолатда қайд этилган бўлиб, барчасида бу туғма ихтиоздан азият чекаётган беморлар эди. Тахминларга кўра, нуқсонли терининг сурункали яллиғланиши, асосан туғма ихтиозда, саратон касаллигига олиб келиши мумкин. Ихтиознинг меланома билан биргаликда кечиши ҳақида маълумотлар йўқ, аммо бундай боғлиқлик эҳтимоли мавжуд.

Ихтиоз билан оғриган беморларда узоқ вақт давомида кузатиладиган тангачалар ва пўстлоқлар турли хил инфекциялар, жумладан замбуруғ инфекцияларининг ривожланиши учун қулай шароит яратиши мумкин. Экзема ва оддий ихтиоз билан оғриган беморларда кенг тарқалган тинеа инфекцияси аниқланганлиги ҳақида маълумотлар мавжуд. Ихтиоз билан касалланган беморларда зарарланиш ўчоқларида *Trichophyton rubrum* ва *Trichophyton mentagrophytes* каби қўзғатувчилар топилган. Бу ҳолат, айниқса,

ихтиознинг аутосом-рецессив турида тери тўсиғининг сезиларли бузилиши, доимий равишда маҳаллий кортикостероид воситалардан фойдаланиш, шунингдек, ихтиоз билан оғриган беморлар дерматофитиялар кенг тарқалган мамлакатларга саёҳат қилганда яққол намоён бўлиши мумкин.

Кўпгина генодерматозлар туғма ёки дистрофик хусусиятга эга бўлган ички аъзолар зарарланиши билан бирга учрайди, яъни синдромли ҳолатларни шакллантиради. Генетик жиҳатдан асосланган касалликларга чалинган беморларда дизембриогенез белгиларини дизембриогенезнинг туғма морфогенетик стигмалари (вариантлари) деб аташ қабул қилинган. Бу стигмалар жуда хилма-хил бўлиб, инсоннинг деярли барча аъзолари ва тизимларида жойлашиши мумкин. Дерматологлар учун моноген дерматозлар ташхисини яхшилаш мақсадида, айниқса кўриб текширишда аниқланиши мумкин бўлган туғма морфогенетик стигмалар муҳим аҳамиятга эга. Тиббий генетикада туғма морфогенетик стигмалар топографик тамойилга кўра учта асосий зонага бўлинади: бош, гавда ва оёқ-қўллар. Улардан энг кўп ташхисий аҳамиятга эга бўлган 87 та туғма морфогенетик стигма ажратиб олинган.

Кўпинча терининг ирсий касалликлари тиш-жағ тизими (ТЖТ) патологиялари билан биргаликда учрайди [Суворова К.Н., 1989; Беляков Ю.А., 1993; Соколова Т.В. ва ҳаммуаллифлар, 2007]. Инсоннинг генетик патологияларида тишларнинг ирсий ривожланиш нуқсонлари ва касалликларининг турли хил кўринишлари тавсифланган. Ушбу муаммони ўрганишга профессор К.Н. Суворова катта ҳисса қўшган бўлиб, у ангидротик эктодермал дисплазия, базал ҳужайрали невус синдромлари, Папиён-Лефевр кератодермияси, пигмент сақланмаслик синдроми ва бошқа касалликларда ТЖТ ўзгаришларини тавсифлаган. Шунинг эътиборига олиш керакки, ТЖТ ривожланиш аномалиялари ҳам генетик, ҳам ташқи муҳит омиллари туфайли юзага келиши мумкин. Улар монозиготли дерматози бор беморларда туғилишдан олдин ҳам, туғилгандан кейин ҳам шаклланиши мумкин. Шу сабабли, бошқа тез-тез учрайдиган ирсий дерматозлари бўлган беморларда ТЖТ ҳолатини ўрганиш қизиқиш уйғотади.

Т.В. Соколова ва ҳаммуаллифлар (2007) 37 нафар беморни кузатиш натижаларини келтиради. Уларнинг 73 фоизда оддий ихтиоз аниқланган бўлиб, шундан 21 фоизи атопик дерматит билан биргаликда кечган. Камроқ ҳолларда, аммо бир хил частотада (13,5 фоиздан) Х-хромосомага боглиқ ихтиоз ва ихтиозсимон эритродермия қайд этилган. Аниқланган тиш-жағ тизими (ТЖТ) касалликлари уч йирик гуруҳга ажратилди: алоҳида тишлар нуқсонлари, тиш қаторлари аномалиялари ва тиш қаторлари окклюзияси бузилишлари. Беморларнинг деярли учдан икки қисми (60 фоизи) эмаль

гипоплазиясига, учдан бир қисмидан кўпроғи тишлар жойлашуви бузилиши (38 фоиз) ва тишлар ўлчами ўзгаришига (36 фоиз) эга эди. Тиш қаторлари аномалиялари 67 фоиз ҳолларда қайд этилган бўлиб, бунда сийрак жойлашув (40 фоиз) зич жойлашувдан (27 фоиз) кўпроқ учрайди. Амалда барча беморлар (92 фоизи) тиш қаторлари окклюзияси аномалияларига эга эди.

8 ёшдан 48 ёшгача бўлган 37 нафар беморда, асосан эркакларда (68 фоиз) тиш-жағ тизими (ТЖТ) шикастланишлари частотасини ўрганиш шуни кўрсатдики, уларнинг кўпчилиги (73 фоизи) оддий ихтиоз билан касалланган, шундан 21 фоизи атопик дерматит билан биргаликда кечган. Камроқ ҳолларда, аммо бир хил частотада (13,5 фоиздан) Х-хромосомага боглик ихтиоз ва ихтиозсимон эритродермия аниқланган. ТЖТнинг барча патологик ўзгаришлари уч асосий гуруҳга таснифланди: алоҳида тишлар аномалиялари, тиш қаторлари аномалиялари ва тиш қаторлари окклюзияси бузилишлари.

Текширилганларнинг деярли учдан икки қисми (60%) эмаль гипоплазиясига, учдан бир қисмидан кўпроғи (38%) тишлар жойлашувининг бузилишига ва худди шунча миқдори (38%) тиш ўлчамларининг аномалияларига эга эди. Тиш қаторлари аномалиялари 67% ҳолларда учраб, бунда тишларнинг сийрак жойлашуви (40%) зич жойлашувга (27%) нисбатан кўпроқ кузатилди. Деярли барча беморларда (92%) тиш қаторлари окклюзиясининг бузилиши аниқланди.

Таққослаш учун ихтиоз билан оғриган беморларда ва генодерматозларга кирмаган терида касалликлар билан оғриган беморларда тиш-жағ тизими патологиясининг учраш даражаси ўрганилди. Назорат гуруҳига (50 киши) пиодермия (14), қичима (12), замбуруғли касалликлар (12), оддий герпес (7) ва пушти темиртки (5) билан оғриган беморлар киритилди. Алоҳида тишлар аномалиялари қуйидаги белгилар билан намоён бўлди: макроденция, микроденция, тишнинг ташқи, ички жойлашуви, тишнинг ўз ўқи атрофида айланиши; тиш қаторлари аномалиялари уларнинг сийрак ва зич жойлашуви билан; тиш қаторлари окклюзияси аномалиялари эса чуқур ва тескари кесувчи окклюзиялар билан ифодаланди.

Шундай қилиб, ихтиоз билан оғриган беморларда стоматологик саломатликнинг паст даражаси кузатилади: кариес тарқалиши 95% га етади, кўпинча оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати ва пародонтнинг яллиғланиш касалликлари (гингивитлар, глосситлар, стоматитлар, пародонтитлар ва бошқалар) учрайди. Беморларнинг учдан икки қисмида эмаль гипоплазияси, шунингдек, ортодонтик бузилишлар - тишларнинг силжиши, тиш қаторлари аномалиялари ва окклюзия бузилишлари аниқланади.

Бундай беморларни сут тишлари чиқиши биланок (1,5 ёшдан кечиктирмасдан) стоматолог назоратига олиш, мақсадли даволаш, тиш

тузатиш ва ҳар уч ойда камида бир марта тиш тўқимасини мустаҳкамлаш муолажаларини ўтказиш нафақат оғиз бўшлиғи ҳолатини, балки беморларнинг умумий саломатлигини сезиларли даражада яхшилади, бу эса уларнинг ҳаёт сифатини оширади.

Ихтиоз касаллиги билан оғриган беморларда эпидермиснинг мугуз қаватининг қалинлашиши кузатилади. Бу қават сементловчи таъсир кўрсатадиган гликозаминогликанларга бой бўлиб, тери хужайраларининг янгилашиш жараёни секинлашади, терининг рН кўрсаткичи ишқорий томонга силжийди, эпидермис ва қизил қон таначаларида кислород миқдори камаяди. Натижада ихтиоз билан оғриган беморларда оёқ қафти териси ҳаддан ташқари қуруқлашиб, кератин моддаси тўпланади, бу эса оёқ замбуруғли касалликларининг ривожланишига қулай шароит яратади.

Кўплаб тадқиқотлар ўтказилганига қарамай, оёқ ва тирноқ замбуруғли касалликларининг айрим ривожланиш механизмлари ҳали тўлиқ ўрганилмаган. Хусусан, тирноқнинг тузилиши ва ўсишига таъсир кўрсатадиган эпителий тўқимаси кўпайишини бошқарувчи микроэлементларнинг роли, шунингдек, уларнинг бактерия ва замбуруғлар ривожланишини тўхтатиш ёки рағбатлантиришдаги иштироки аниқ эмас [Каплунов К.О., 2017; Ҳо М. ва бошқалар, 2024].

Ихтиоз касаллигига чалинган беморларнинг тирноқ пластинкаларида микроэлементлар таркиби мувозанатининг бузилиши, яъни рух миқдорининг камайиши ҳамда стронций ва никель миқдорининг ортиши натижасида замбуруғлар томонидан колонизация қилиниши аниқланди. Ихтиоз билан оғриган беморларда тирноқ пластинкаларида микотик жараённинг ривожланишида микроэлементларнинг иштироки ҳақида уларнинг номутоаносиблиги сезиларли даражада ошгани гувоҳлик беради: рух, стронций, қўرғошин миқдорининг кўпайиши ва марганец ҳамда темир миқдорининг камайиши кузатилди. Оёқ панжаси ихтиози ва микози билан оғриган беморларни даволаш ва реабилитация қилиш дастурларини тузишда тирноқ пластинкаларида микроэлементлар таркибининг аниқланган ўзгаришларини инобатга олиш зарур [Фризин В.В. ва ҳаммуаллифлар, 2003].

Мавжуд адабиётларда MBTPS2 генининг камдан-кам учрайдиган варианты сабабли оғир туғма ихтиоз ва оёқ-қўлларнинг ривожланиш нуқсонлари билан кечадиган IFAP синдромининг Бразилия ҳолати тавсифи келтирилган. IFAP синдромини белгиловчи классик учлик фолликуляр ихтиоз, алопеция ва фотофобиядан иборат. Бу Х-хромосомага боғлиқ камёб генетик касаллик бўлиб, нормал ривожланиш учун зарур бўлган рух металлопротеазасини кодловчи MBTPS2 генидаги патоген вариантлар келтириб чиқарадиган турли даражадаги кўплаб туғма аномалиялар билан

тавсифланади. Муаллифлар IFAP синдроми билан оғриган эркак пробанд ҳақида маълумот беришган. Унда оғир туғма ихтиоз, крипторхизм, оёқ-қўлларнинг ривожланиш нуқсонлари, шунингдек, BRESHEK синдроми белгилари кузатилган. Тўлиқ экзом секвенлаш ёрдамида MBTPS2 генида гомозигот ҳолатдаги нуклеотид алмашинувининг камёб варианты аниқланган, бу вариант оиланинг бошқа аъзоларида топилмаган [Migliavacca M.P. et al., 2023].

А.Диосианути ва бошқалар [2021] ELOVL4 генидаги янги биаллел мутациялар туфайли ихтиоз, спастик тетраплегия ва аклий заифликдан азият чекаётган қариндош бўлмаган икки италиялик бемор ҳақида биринчи марта хабар беришди. Ўтказилган тадқиқотлар ушбу камёб ва оғир синдромнинг фенотипик ва генотипик хусусиятларини кенгайтиришга имкон беради.

ИХТИОЗНИ ЗАМОНАВИЙ ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИ

Ихтиоз сурункали дерматозлар қаторига кириб, умр бўйи давом этади. Бугунги кунда уни тўлиқ даволайдиган усуллар мавжуд эмас. Бироқ, тўғри танланган даволаш ва тери парвариши орқали аломатларни сезиларли даражада енгиллаштириш мумкин. Даволашнинг асосини қипиқланиш ва қичишишни камайтирувчи, терининг ташқи ҳолатини яхшиловчи дори воситаларини мунтазам равишда маҳаллий қўллаш ташкил этади. Касаллик зўрайган пайтда ташқи даволашга қўшимча равишда тизимли даволаш ҳам қўшилади, бунда маҳаллий таъсирни тўхтатиш мумкин эмас.

Даволаш усулини танлашда боланинг ёши ҳисобга олиниши лозим, чунки чақалоқларда тери тўсиғи яхши ривожланмаган ва ўтказувчанлиги юқори бўлади. Шунингдек, касалликнинг шакли ва клиник фаоллик даражаси ҳам эътиборга олинади. Кучли гиперкератоз ҳолатида аввало кератолитик препаратлар буюрилади; ксероз ҳолатида эса кўпинча эмоментлардан фойдаланиш кифоя қилади. Ёриқлар ва эрозиялар мавжуд бўлса, микробларга қарши даволаш ҳам талаб этилади. Препарат терининг чекланган қисмларига ёки кенг юзаларига қўлланилишини ҳисобга олиш керак, чунки бу фаол моддаларнинг тизимли сўрилишига таъсир қилади.

Ихтиознинг айрим шаклларида яллиғланиш ўзгаришлари кузатилишига қарамай, узоқ муддат қўлланилганда ножўя таъсирлар хавфи юқори бўлгани сабабли ташқи ва тизимли глюкокортикостероидларни қўллаш ман этилади. Худди шундай, калсинебрин ингибиторларини буюриш ҳам тавсия этилмайди.

Кучли гиперкератоз ҳолатларида қуйидаги таркибли кератолитиклар тавсия этилади:

10 дан 30% гача концентрацияда мочеина (экстемпорал шакллар ҳам бўлиши мумкин),

камида 2% салицил кислотаси,

5-12% оралиғида сут ва альфа-гидроксикислоталар (масалан, гликол ва сут кислоталари).

Ушбу препаратлар кунига 1-2 марта қўлланилади.

Ретинол палмитат билан ташқи препаратлар ҳам самарали восита ҳисобланади. Моно (0,5%) ва комбинацияланган суртмалар қўлланилади, улар таркибида ретиноиддан ташқари токоферол ацетат, холекальциферол ёки кальципотриол мавжуд. Улардан фойдаланиш кератинизация ва десквамация жараёнларини яхшилашга ёрдам беради, бунда уларни ҳам кунига 1-2 марта суриш лозим.

Ўртача даражадаги пўст ташлашда юмшатувчи препаратлар кўрсатилган: вазелин, парафин, минерал ва ўсимлик мойлари, силиконлар қўшилган кремлар, шунингдек, глицерин, мочеина, натрий хлорид асосидаги намлантирувчи воситалар. Бундай препаратларни кунига 2-5 марта, айниқса сув муолажаларидан сўнг қўллаш тавсия этилади. Церамидлар ва физиологик липидларни ўз ичига олган воситалар тери тўсиғининг тикланишини енгилаштиради.

Агар тери регенерацияси (секин битиш) билан боғлиқ муаммолар мавжуд бўлса, декспантенол, бузоқ қони гемодериватлари ва ретинол асосидаги кремлар қўлланилади. Улар кунига 2-3 марта суртилади. Иккиламчи инфекция туфайли ёқимсиз ҳид пайдо бўлганда, мупиротсин каби антибактериал ташқи воситаларни қўллаш кўрсатилган.

Даволовчи ванналар: ош тузи (3-10%), ёғлар (ўсимлик, махсус ёғли эмульсиялар), истеъмол содаси (3-6 г/л), кепак қўшилган ҳолда ўзини яхши кўрсатди. Бундай ванналар ҳар куни ёки кун ора 15-20 дақиқа давомида қабул қилинади. Инфекция мавжуд бўлганда ваннага антисептиклар: 0,05% ли хлоргексидин, 0,1% ли октенидин ёки калий перманганатнинг 0,01% ли эритмаси ҳафтасига 2-3 марта қўшилади. Яққол ёриқлар ва эрозиялар бўлган ҳолларда қўшимчаларсиз ёки натрий хлориднинг изотоник эритмаси (10 литр сувга 9 г) билан ванналар қўлланилади.

Бошнинг сочли қисмида гиперкератоз мавжуд бўлса, кератолитик шампунларни қўллаш мақсадга мувофиқдир. Оддий ихтиознинг аниқ давоси йўқ ва барча даволаш усуллари касаллик белгиларини бартараф этишга ҳамда беморларнинг аҳволини яхшилашга қаратилган. Даволаш асосан таркибида сут кислотаси, глицерин ёки мочеина бўлган намлантирувчи воситаларни ўз ичига олади.

Мочевина, намлантирувчи ва кератолизловчи хусусиятлари туфайли, тери шох қаватининг вазифасини тиклаши, намликни сақлаши ва кератин ортиқча тўпланишининг олдини олиши мумкин. Шу сабабли, уни оддий ихтиозни даволашда биринчи қатор терапияси сифатида қўллаш мумкин. Мочевина бошқа дори воситаларининг, жумладан кортикостероидларнинг терига сингишини кучайтириши мумкинлиги боис, уни комбинацияланган даволашда самарали қўллаш мумкин. Оддий ихтиоз билан оғриган беморларда ўтказилган тадқиқотларда, кунига икки маҳал зарарланган жойларга қўлланиладиган мочевина асосидаги эмульсиялар (таркибида 10% мочевина, церамидлар) буюрилган. Беморларни 30 кун давомида кузатгандан сўнг, ушбу эмульсия нафақат терининг куруқлигини сезиларли даражада яхшилагани, балки терининг қичишиши каби субъектив белгиларни камайтирганини ва косметик жиҳатдан ҳам қулайлиги аниқланди. Бундан ташқари, видеодерматоскопия ва конфокал микроскопия текширувлари шикастланган жойлардан тангачаларнинг йўқолганини ҳам тасдиқлади. Шу боис, мочевина асосидаги эритмалар оддий ихтиозни даволашда кенг қўлланилмоқда.

Дори воситалари кератинизация ни камайтириш, терининг липид тўсиғини тиклаш, қичишишни пасайтириш ва ёндош инфекцияларнинг олдини олиш учун қўлланилишини таъкидлаш лозим. Турли тадқиқотчилар оддий ихтиоз билан оғриган беморларда терининг липид тўсиғини тиклашга ёрдам берадиган бир қатор намлантирувчи лосёнлар фойдаси ҳақида далиллар келтирганлар. Ушбу тадқиқотлар липид асосидаги тўсиқни тиклаш учун 12% аммоний лактатли лосён ва физиологик кремни ўз ичига олган комбинацияланган даволаш усулининг самарадорлигини исботлади. Аммоний лактат - бу сут кислотаси бўлиб, терининг табиий намлантирувчи омиллари таркибига киради. Липид асосга нормал ҳужайралараро липид қатламининг таркибий қисмлари ҳисобланган церамидлар, холестерин ва эркин ёғ кислоталари киради. Бу иккала крем сурункали оддий ихтиоз анамнези бўлган 10 ёшли боланинг шикастланган жойларига кунига икки маҳал суртилган. Терининг пўст ташлаши ва куруқлиги бир ойдан сўнг бутунлай йўқолди, кейинчалик уларни қўллаш касалликнинг олдинги ремиссиясини сақлаб қолишга ёрдам берди.

Бошқа тадқиқотларда ихтиознинг турли шакллари билан оғриган беморларни даволашда окклюзияли пропиленгликолнинг самарадорлиги кузатилган. Пропиленгликолнинг 40% ва 60% ли сувли эритмалари беморларга кундалик қўллаш учун тавсия этилган. Даволаш натижасида Х-хромосомага боғликихтиоз ва вульгар ихтиозда ҳам деярли барча тангачаларни 2-3 марта қўллагандан сўнг ванна қабул қилиш пайтида

осонликча олиб ташлаш мумкин бўлди. 60% ли эритма 40% лига қараганда самаралироқ бўлди. Тангачалар олиб ташлангач, эритма қайта суртилди. Бироқ, окклюзив боғлам қўйилмаган ҳолларда даволаш кам самара берди. Терини тангачалардан тозалаш учун ушбу эритмани вақти-вақти билан қўллаш зарур эди. Пропиленгликол эритмаси тизимли заҳарли таъсирга эга эмас ва арзон бўлиб, бу уни вульгар ихтиозни даволашда ишончли усулга айлантиради.

Ихтиоз даволанмайдиган касаллик ҳисобланади. Жаҳон амалиётида бу касалликни тўлиқ даволаш ҳолатлари кузатилмаган. Ҳозирча гендаги мутацияни тиклаш усули топилмаган [Ген терапияси.....]. Маҳаллий ва умумий хусусиятга эга бўлган инфекциян-яллиғланиш асоратларини даволашга қаратилган симптоматик терапия мавжуд. Профилактика ҳам муҳим аҳамиятга эга: уй шароитида терини узлуксиз ва пухта ташқи парвариш қилиш зарур.

Янги туғилган чақалоқларда ихтиоз касаллигида энг муҳим вазифалар сув-электролит мувозанатини сақлаш, тана ҳароратини назорат қилиш, оксилнинг овқат билан етарли киришини таъминлаш ва инфекцияларнинг олдини олишдан иборат. Узок вақт давомида даволаш усуллари самарасиз бўлиб келган. Ҳозирги кунда кўпчилик мутахассислар "Штейнлюхт усули" деб аталадиган усулни тавсия этмоқдалар. Бу усул ҳаётнинг дастлабки кунларидан бошлаб глюкокортикоид гормонини (преднизолон ҳисобида) кунига 1 кг тана вазнига 0,5-5 мг миқдорида қўллашни назарда тутди. Стероидларнинг максимал дозасини қўллаш муддати 1-3 ойни ташкил этади. Касалликнинг оғир кечишида беморларни даволашнинг асосий воситаси тизимли ретиноидларни тайинлаш ҳисобланади, бироқ уларни эрта ёшдаги болаларга қўллаш ман этилади.

Бугунги кунда вульгар ихтиознинг ўзига хос этиотроп даволаш усули ишлаб чиқилмаган, чунки касаллик белгиларини самарали бартараф этиш учун унинг ривожланишига сабаб бўладиган патологик генни фаолсизлантириш талаб этилади. Ирсий тери касалликларини генетик даволаш, жумладан, ген муҳандислиги ва генотерапия технологиялари чет эл адабиётларида истиқболли йўналиш сифатида қаралса-да, ҳозирча фақат тажрибавий ишланмалар ва назарий моделлар доирасида қолмоқда.

Ушбу ёндашувларни амалиётга татбиқ этиш учун илмий ҳамжамият олдида бир қатор жиддий вазифалар турибди. Улар қаторига қуйидагилар киради:

- киритилган генларнинг барқарор ва узок муддатли фаоллигини таъминлаш,
- организмнинг трансгенларга қарши иммун жавобини камайтириш ёки олдини олиш,

- Эпидермисда мақсадли генларнинг экспрессия даражасини аниқ бошқариш,
- Даволовчи материални тўғридан-тўғри тери хужайраларига ёки қийин кирилувчи тери ўзак хужайраларига етказиб бериш усуллари ишлаб чиқиш.

Ушбу тўсиқлар яқин келажакда оддий ихтиёзни даволашда ген терапиясини клиник амалиётга кенг жорий этишни имконсиз қилади.

Ихтиёзнинг турли шакллари билан касалланган беморларни тизимли даволаш куйидаги тавсияларни ўз ичига олади:

- Оддий ихтиёз ва Х-хромосомага боглик ихтиёзни даволаш учун оғиз орқали қабул қилинадиган ретинол палмитат кунига 50 000-100 000 ХБ дозада буюрилади; болалар учун - кунига 1000-2000 ХБ/кг ҳисобидан.
- Ихтиёзсимон эритродермиялар учун ретинол палмитат кунига 100 000-300 000 ХБ дозада буюрилади; болаларга - 5000-10 000 ХБ/кг/кун ҳисобидан, бунда кунлик доза 300 000 ХБ дан ошмаслиги ва даволаш курси 8 ҳафтадан ошмаслиги керак.
- Ацитретинни 0,5 мг/кг/кун дозада кунига 1 марта оғиз орқали овқат пайтида қабул қилиш тавсия этилади. Ихтиёзнинг оғир шакллари даволаш учун Ацитретинни 1 мг/кг/кун дозада қабул қилишга рухсат этилади, аммо 75 мг/кун дан ошмаслиги керак. Даволаш давомийлиги камида 6-8 ҳафта бўлиб, дозани минимал самарали даражагача аста-секин камайтириш лозим. Ихтиёзсимон эритродермия ҳолларида доза аста-секин оширилади, кунига 10 мг дан бошлаб минимал самарали дозагача (одатда кунига 25-35 мг дан ошмайдиган) етказилади.
- Аутосом-рецессив ихтиёз билан оғриган беморларга, айниқса тери ИВ-В фенотибли ва қуёш нури кам бўлган ҳудудларда яшовчиларга Д витамини препаратларини юқори дозаларда буюриш тавсия этилади.
- Оғир шаклдаги янги туғилган чақалоқларда (коллодийли ҳомила, Арлекин ҳомиласи, эритродермия) трансэпидермал сув йўқотилишини камайтиришга қаратилган энергетик мувозанатни сақлаш ва асоратларни даволаш кўрсатилган.
- Бундай чақалоқлар реанимация ва жадал терапия бўлимларида даволаниши лозим.
- Ихтиоз билан оғриган беморларни комплекс даволаш учун неонатолог, тери-таносил касалликлари шифокорлари, кўз шифокорлари, кулоқ-бурун-томоқ шифокорлари ва бошқа мутахассислар иштирокида кўп қиррали ёндашув зарур.
- Трансэпидермал сув йўқотилишини камайтириш мақсадида юқори ҳаво намлиги (60-80%) ва 32-34°C ҳароратни таъминлаган ҳолда инкубаторда

даволаш тавсия этилади. Намлик аста-секин меъёрий даражагача пасайтирилади. Тана ҳароратини доимий равишда назорат қилиш орқали гипотермия ёки ҳаддан ташқари қизиб кетишнинг олдини олиш лозим.

- Овқатланишнинг етарлилигини баҳолаш учун кундалик вазн назорати ўтказилиши шарт.
- Болани инкубатордан одатий шароитга ўтказиш барқарор овқатланишга эришилганда, вазн ортганда ва асоратлар кузатилмаганда амалга оширилиши мумкин.
- Кучли экссудация ҳолларида озиклантириш бурун-ошқозон ёки оғиз-ошқозон зонди орқали амалга оширилади, сув-электролит мувозанати тузатилади.
- Терини парвариш қилиш учун нейтрал таркибли эмоментлар ("ёғдаги сув" эмульсияси) кунига 3-8 марта, мочевина, сут ва салицил кислоталари, кумуш сулфадиазини каби фаол моддалар қўшилмаган ҳолда қўлланилади.
- Ҳар куни кучсиз тузли сувда чўмилиш тавсия этилади (1 литр сувга 5 грамм туз).
- Эрозия ва ёриқларни даволаш учун антисептикларнинг сувли эритмалари, масалан, хлорхексидин қўлланилади.
- Мацерация соҳасида микозларнинг олдини олиш учун замбуруғларга қарши кремлар қўлланилади.
- Маҳаллий инфекцияларда ташқи антибактериал дорилар, кенг тарқалган инфекцияларда эса тизимли антибиотиклар ишлатилади.
- Туғма ихтиознинг оғир шаклларида тизимли даволаш тайинланади. Самара олиш учун даволашни чақалоқнинг ҳаётидаги дастлабки кунлардан бошлаш лозим. Даволаш чораларига тизимли ретиноидлар - ҳолат барқарорлашгунча 0,5-0,7 мг/кг/кун дозада ацетретин ёки 2 мг/кг/кун дозада изотретиноин бериш киради.
- Терини парвариш қилиш намлаш, ёриқларни даволаш ва инфекция олдини олишдан иборат.

Оддий ихтиозни умумий даволашнинг асосий воситалари А витамини препаратлари (ретинол пальмитат, аевит ва бошқалар) ҳамда қисман ретино кислотаси ҳосилалари - ацетрин (неотигазон) ҳисобланади [Албанова В.И., 2000; Адаскевич В.П., 2005; Коколина В.Ф. ва ҳаммуалл., 2007].

Бу дорилар кератинланиш жараёнларини меъёрлаштиради, кератиноцитлар кўпайиши ва табақаланишига таъсир кўрсатади, шунингдек, айрим кератин генларининг ифодаланишини ўзгартириши мумкин. Ретиноидлар таъсирининг молекуляр механизмлари тўлиқ ўрганилмаган, бироқ улар эпидермис хужайраларида транскрипция ва трансляцияга таъсир этиб, ДНК репликациясини бошлаган хужайра кичик популяциялари сонининг кўпайишига ёрдам беради деб тахмин қилинади.

Сўнгги йилларда ретиной кислотаси ва унинг айрим ҳосилалари эпителиал тўқиманинг фарқланишини рағбатлантириш хусусиятини ҳисобга олган ҳолда хавфли ўсмаларнинг баъзи турларида кансеростатик восита сифатида ҳам қўлланилмоқда.

Организмга А витамини дастлабки моддалар - каротиноидлар ва ретинол эфирлари кўринишида киради. Каротиноидлар орасида энг юқори биологик фаолликка эга бўлгани β-каротин ҳисобланади. У ичакда каротиндиоксигеназа таъсирида парчаланиб, иккита ретинол молекуласини ҳосил қилади. Ретинол эфирлари ичак бўшлиғида эркин ретинолгача ферментатив гидролизга учрайди, сўнг сўрилиш жараёнида ичак деворида ретинол палмитат ҳосил қилиб қайта этерификацияланади.

Организмда А витаминининг асосий тўпланиш жойи жигар бўлиб, у асосан ретинилпалмитат шаклида сақланади. Зарур бўлганда эркин ретинол эфир билан боғланган шаклдан ажралиб чиқади ва махсус ретинолни боғловчи оксил билан биргаликда қон оқимиغا тушади.

А витаминининг биологик фаол шакллари - ретинол ва ретиной кислотаси терида таъсир кўрсатиш хусусиятига эга, бу эса тери эпителиал хужайраларида ўзига хос юзаки ва хужайра ичи ретсепторларининг мавжудлиги билан боғлиқ.

А витаминининг биологик фаоллиги халқаро бирликларда (ХБ) ёки ретинол эквивалентларида (мг ёки мкг ретинол) ифодаланади. А витаминининг 1 ХБ си 0,3 мкг ретинолга ёки 0,344 мкг ретинилпалмитатга тенг келади.

Оддий ихтиозни даволашда асосан ретинол палмитат қўлланилади. Препарат дозаси беморнинг клиник белгилари ва тана вазнини ҳисобга олган ҳолда индивидуал тарзда танланади. Оддий ихтиоз учун тавсия этилган даволаш схемаси: 1-1,5 ой давомида кунига 5000-10000 ХБ/кг, кейин доза 2-3 баробар камайтирилади. Даволашни курслар билан такрорлаш мумкин.

Ацитретин ихтиознинг оғир шаклларида кунига 1 кг тана вазнига 0,5 мг ҳисобидан 2 ой ва ундан ортиқ муддат давомида қўлланилади, сўнгра препарат дозаси аста-секин камайтирилади. Бироқ, мавжуд даволаш усуллари етарлича самарали эмас ва касалликнинг барқарор ремиссиясига эришиш имконини бермайди. Ретиноидларни юқори даволаш дозаларида узок муддат қўллаш кўпинча А гипервитаминози белгиларининг ривожланишига олиб келади. Буларга тери ва шиллиқ қаватларнинг қуруклашиши, хейлит, конъюнктивит, қондаги айрим липид фракциялари даражасининг кўтарилиши, шунингдек, трансаминазалар ва ишқорий фосфатаза фаоллигининг ошиши киради. Комбинацияланган даволаш усуллари, масалан, ПУВА-терапияни азвит билан

биргаликда қўллаш, кўп ҳолларда беморларнинг ёши билан чекланган ва болаларга қарши кўрсатма ҳисобланади.

Маҳаллий ва тизимли ретиноидлар узоқ вақтдан бери ихтиоз ва терининг бошқа мугузланиш бузилишларини даволашда қўлланилмоқда. Кўпинча болаликдан бошланадиган бу касалликларда ретиноидларни узоқ муддат қўллаш зарурати туфайли кўплаб клиник муаммоларни ҳисобга олиш лозим. Тизимли ретиноидлар суяклар ва кўзларга таъсир кўрсатадиган маълум ножўя таъсирларга эга. Бундан ташқари, эҳтимолий руҳий ва юрак-қон томир таъсирларини ҳам эътиборга олиш керак. Туғиш ёшидаги аёл беморлар учун контрацепция билан боғлиқ масалаларни, шунингдек, ретиноидларни гормонал контрацепция билан биргаликда тизимли қўллашнинг қўшимча юрак-қон томир ва суякларга таъсирини ҳисобга олиш зарур. Болалар дерматологияси (PeDRA) соҳасидаги тадқиқотлар Альянсининг ихтиозда ретиноидларни қўллаш бўйича ишчи гуруҳи ушбу муаммоларни ҳал этиш ва мавжуд маълумотлар ҳамда мутахассислар фикрлари асосида ихтиозда ретиноидларни қўллаш бўйича тавсиялар ишлаб чиқиш учун ташкил этилган [Zaenglein A.L. ва бошқалар.,2021].

Мавжуд адабиётларда ихтиоз билан оғриган беморларда, хусусан, ароматик ретиноидлар ҳосиласи бўлган Дорфман-Чанарин синдромида 0,015% тазаротен креми ва калсипориолни муваффақиятли қўллаш ҳақида маълумотлар келтирилган [Niculescu L. ва бошқалар.,2019], [Lucker G.P. ва бошқалар.,1994].

Ихтиозларни комплекс даволашда рух препаратлари, хусусан, рух сульфат қўлланилади. Рух ҳужайра генетик аппаратининг муҳим қисми ҳисобланиб, ген экспрессиясининг кўплаб асосий босқичларида алмашинмайдиган аҳамиятга эга. У кофактор сифатида ДНК, РНК ва оксиллар синтезида иштирок этувчи 300 дан ортиқ ферментлар таркибига киради ва уни бошқа металллар билан алмаштириб бўлмайди. Бундан ташқари, рух ўзининг антиоксидант хусусиятлари ва липидларнинг пероксидланиши натижасида шикастланган цитоплазматик мембраналарни барқарорлаштириш қобилияти туфайли тўқималарнинг тикланиши ва қайта тиклаш жараёнларида иштирок этади. У иммунитетнинг Т-ҳужайрали бўғинига иммуномодуловчи таъсир кўрсатади ва организмнинг носпецифик ҳимоя омилларини кучайтиради.

Рух сульфати жигар захираларидан А витаминини сафарбар қилиш ва уни органлар ҳамда тўқималарга етказиш учун зарур, шунинг учун рух етишмовчилигида А витаминининг иккиламчи функционал етишмовчилиги ривожланади. Рухнинг кератинизация жараёнларига таъсири, хусусан, кератиноцитларнинг терминал дифференциациясининг эрта маркери бўлган инволюкрин экспрессиясини бошқариш орқали ҳам маълум. Бундан ташқари, рух сульфат ёғ безларига таъсир қилиб, уларнинг ўлчамларини сезиларли

даражада катталаштиришига ва себотситларнинг пролифератив фаоллигини оширишига олиб келиши исботланган.

Илмий манбаларга кўра, рух сульфат бир томондан ретиноидларнинг фармакологик таъсирини А витамини ўзлаштирилишини яхшилаш ҳисобига кучайтирса, бошқа томондан уларнинг захарлилигини камайтиради. Бу ихтиозларни комплекс даволашда рух препаратларини қўллашни асослайди.

Комплекс терапияга В, С, Е гуруҳ витаминлари, никотин кислотаси, зарур бўлганда эса гепатопротекторлар киритилади. Йўлдош атопик дерматит мавжуд бўлса, даволаш схемасига албатта седатив ва антигистамин дори воситалари, шунингдек, ичак дисбактериозини бартараф этиш учун пре- ва пробиотиклар қўшилади.

Физиотерапевтик муолажалар, хусусан, ультрабинафша нурланиш (УБ-терапия), шунингдек, бальнеотерапия - кепак, сода, крахмал, денгиз тузи қўшилган илиқ ванналар, талассотерапия ва гелиотерапия кенг қўлланилади.

Ташқи даволаш учун асосан таркибида вазелин бўлмаган кератолитик малҳамлар ва юмшатувчи кремлар ишлатилади. Кератолитик сифатида турли концентрацияли (5 дан 20% гача) мочевина, салицил, сут ва гликол кислоталари қўшилган малҳамлар қўлланилади.



43-расм

Генодерматозлар бўлимида стационар даволанаётган оддий ихтиоз билан оғриган бемор

Оддий ихтиозда умумий терапиянинг асосий воситалари А витамини препаратлари - асосан ретинол пальмитат, шунингдек, ретинол сақловчи комбинацияланган воситалар (масалан, Аэвит) ҳисобланади. Айрим ҳолларда ретиной кислотасининг ҳосилалари, масалан, ацетретин (Неотигазон) қўлланилади, аммо уларнинг ишлатилиши сезиларли ножўя таъсирлар туфайли чекланган.

Ретинол пальмитатининг дозаси тери белгиларининг оғирлиги ва беморнинг тана вазнини ҳисобга олган ҳолда индивидуал равишда танланади ва одатда 7-8 ҳафта давомида кунига 3500-6000 ХБ/кг ни ташкил этади. Кейин доза икки баравар камайтирилади ва қўллаб-қувватловчи терапияга ўтилади.

Кўпинча даволашга ҳужайра дифференциацияси, кератинизация ва иммунитет тизимига сезиларли таъсир кўрсатувчи рух микроэлементи қўшилади.

Гиперкератозни бартараф этиш ва терининг ҳимоя вазифаларини тиклашга қаратилган ташқи даволаш усуллари ва воситаларига алоҳида эътибор қаратилади.

Ихтиёзнинг этиотропик давоси мавжуд эмас, чунки бу касалликка сабаб бўлган мутант генни фаолсизлантиришни талаб қилади. [Blanchet-Bardon С. ва бошқ., 1991; Виртанен М. ва бошқ., 2001; Катугампола Р.П. ва бошқ., 2006; Дигиованна Ж.Ж. ва бошқ., 2013; Неэма С. ва бошқ., 2015; Clabbers Ж. ва бошқ., 2024]. Ушбу моддалар кератиноцитлар нинг кератинизация, кўпайиш ва дифференциация жараёнларига таъсир қилади, шунингдек, айрим кератин генларининг экспрессиясини камайтиради. Ретинол пальмитат - кунига 5.000-10.000 ХБ/кг миқдорида 1-1,5 ой давомида қабул қилинади, кейин дори дозаси тахминан 2-3 баробар камайтирилади. Аситретин кунига тана вазнининг ҳар бир килограмига 0,5 мг ҳисобидан 2 ой давомида тайинланади, сўнгра дори дозаси аста-секин пасайтирилади. Ихтиёзни даволашда рух микроэлементи кенг қўлланилади. У ҳужайра генетик аппаратининг таркибий қисми бўлиб, ген экспрессиясининг кўплаб муҳим босқичларида ўрнини боса олмайдиган элементдир [Шхеплягина Л.А. ва бошқ., 2001; Валлеэ Б.И. ва бошқ., 1993]. Бундан ташқари, рух микроэлементи қуйидаги жараёнларда иштирок этади:

- РНК, ДНК ва оқсиллар синтезида
- антиоксидант сифатида
- цитоплазматик мембраналарни барқарорлаштириш
- иммунитет жавобида (иммуномодулятор сифатида)

- А витаминининг жигардаги захираларидан метаболизми ва тўқималарга етказилишида
- ретиноидлар таъсирини кучайтириш
- ретиноидларнинг салбий таъсирларини камайтириш.

Д витамини ихтиёз касаллиги билан оғриган беморларни даволашда қўлланилиши мумкин [Sethuraman G., Marwaха R., 2016].

Ихтиёз касаллиги билан оғриган беморларни даволашда физиотерапевтик муолажалар (озонотерапия, узлукли нормобарик гипоксия ва бошқалар) қўлланилиши мумкин. Сўнгги йилларда дори-дармонсиз даволаш усуллари катта эътибор қаратилмоқда. Улардан бири, хусусан, носпецифик чидамлиликини оширишга ёрдам берадиган узлукли нормобарик гипоксия ҳисобланади. Гипоксия кислород мувозанатини сақлашда иштирок этувчи организмнинг турли тизимларининг функционал ҳолатига таъсир кўрсатади. Адабиётлардаги маълумотлар гипоксиянинг аутоиммун ва аллергик жараёнларга ижобий таъсир кўрсатиши ҳақида гувоҳлик беради [Кондрикинская И.И. ва ҳаммуаллифлар, 1993].

Усулнинг моҳияти танани ГГС-10 газли гипоксик аралашмаси билан узлукли гипоксияга мослаштиришдан иборат. Бу аралашма 9,5-12% кислород ва 90,5-88% азотдан ташкил топган бўлиб, гипоксикатор аппарати ёрдамида берилади. Нафас олиш циклик тарзда амалга оширилади: ниқоб орқали ГГС-10 аппаратидан 3-5 дақиқа аралашма билан нафас олинади, сўнг 2-3 марта оддий ҳаво билан нафас олинади. Тананинг индивидуал хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ва гемоглобиннинг кислород билан тўйинишини назорат қилган ҳолда, 5-15 та гипоксик экспозиция ўтказилади, курс давомида 15-20 сеанс бажарилади. Гипоксик машқларнинг ихтиоз кечишига ижобий таъсири, эҳтимол, қон айланиши ва озиқланиш жараёнларининг яхшиланиши билан боғлиқ. Ушбу даволаш усулини олган ихтиоз беморларда тери ҳолатининг ижобий ўзгариши кузатилган: ўчоқларнинг қизариши камайган, тери қуруқлиги пасайган, руҳий-ҳиссий ҳолат яхшилانган. Бу эса мазкур усулни дерматология амалиётида қўллашни тавсия этиш имконини беради.

Ихтиозларнинг клиник кўринишида асосий ўрин турли даражадаги кипиқланишга тегишли бўлиб, у терининг қуруқлигидан тортиб, болаликдан ногиронликка сабаб бўладиган, баъзи ҳолларда эса ҳаёт билан мос келмайдиган оғир эпидермис ўзгаришларига боради. Ихтиознинг барча шаклларида терминал хужайра дифференциацияси ва эпидермиснинг мугузланиш жараёни бузилади. Бу ҳолат кератиннинг турли хилларини кодловчи генларнинг мутациялари ёки экспрессиясининг бузилиши, шунингдек, дифференциациянинг бошқа белгилари - хужайра қобиғининг

структуравий оқсиллари (лорикрин, инволюкрин), оралиқ филаментлар билан боғлиқ профилаггрин оқсили, кератинизация да иштирок этувчи ферментлар (трансглутаминаза) билан боғлиқ. Битта ген доирасида бир нечта мутация нуқталари бўлиши мумкин, турли хил генларнинг иштироки эҳтимоли ҳам мавжуд, бу эса ихтиознинг клиник полиморфизмини келтириб чиқаради.

Этиологияси ва патогенези кам ўрганилган вульгар ихтиоз алоҳида эътиборга лойиқдир. У клиник амалиётда энг кўп учрайдиган генодерматоз ҳисобланиб, ирсий ихтиозларнинг барча шакллариининг 95 фоизини ташкил этади, аҳолида тарқалиши эса 1:250 нисбатда. Эркаклар ва аёллар бир хил даражада касалланади. Аутосом-доминант тарзда, эҳтимол тўлиқ пенетрантлик билан ирсийланади. Вульгар ихтиознинг клиник кўринишлари катта ўзгарувчанлик билан ажралиб туради - терининг сезилар-сезилмас даражада қипиқланишидан тортиб, йирик, зич ёпишган тангачалар билан ифодаланган шикастланишларгача. Шу сабабли, оддий ихтиознинг учта оғирлик даражасини ажратиш қабул қилинган: минимал, ўртача ва максимал.

Касалликнинг асосий белгиси турли ўлчам ва рангдаги (оқишдан тўқ кулранг-қора ранггача) тангачалар қатламлари кўринишидаги тарқоқ қипиқланишнинг турли даражада намоён бўлишидир. Кўпинча қўл-оёқларнинг ёзувчи юзалари териси, камроқ ҳолатларда эса орқа, қорин ва бошнинг сочли қисми териси зарарланади. Болдир терисидаги тангачалар доимо йирикроқ, бошқа жойларга қараганда тўқроқ бўлиб, кўпбурчакли шаклга эга. Оддий ихтиоз учун майда қуруқ тугунчалар кўринишидаги фолликуляр кератоз хос бўлиб, улар сон, елка ва думба терисидаги соч фолликулалари оғзида жойлашади. Зарарланган соҳалар пайпаслаб кўрилганда "қирғич" симптоми аниқланади. Фолликуляр кератоз ўсмирлик даврида энг кўп намоён бўлади, 30-40 ёшларга келиб кўплаб беморларда шохсимон тиқинлар тушиб, нуқтасимон атрофия қолдира бошлайди. Кафт ва товон кератодермияси ходисалари кам учрайди. Оддий ихтиозда сочлар (тарқоқ тўкилиш) ва тирноқлар (қалинлашиш, кўчиш) ҳам ўзгаради.

Ихтиоз ташхисини тасдиқлаш учун махсус лаборатория синовлари мавжуд эмас. Клиник текширувдан сўнг ирсийланиш турини аниқлашга имкон берадиган генеалогик усул асосий ҳисобланади. Оддий ихтиозни ташхислаш учун кўпинча клиник манзаранинг ўзи етарли бўлса-да, гистологик текширув ўтказиш зарур. Баҳсли ва ноаниқ ҳолатларда иммуногистокимёвий ва электрон микроскопик тадқиқотлар ёрдам беради. Чунки клиник манзаранинг ўхшашлиги, патогенезнинг ноаниқлиги, ихтиознинг турли шакллари ўртасида аниқ фарқлаш мезонларининг йўқлиги ташхис қўйишда, тиббий-генетик маслаҳат беришда ва тегишли даволашни белгилашда жиддий қийинчиликларни келтириб чиқариши мумкин.

Оддий ихтиозга клиник жиҳатдан ўхшаш бўлган тери кўчиши (орттирилган ихтиоз) симптоматик хусусиятга эга. У овқат ҳазм қилиш тизимининг бузилишларида, баъзи касалликлар (лимфома, мохов, гипотиреоз, гломерулонефрит ва бошқалар) фонида, шунингдек айрим дори воситаларини (симетидин, никотин кислотаси, антипсихотик дорилар) қабул қилиш натижасида кузатилади. Иммуногистокимёвий текширувлар тўғри ташхис қўйишга ёрдам беради.

Сўнгги йилларда организмнинг носпецифик чидамлилигини оширишга ёрдам берадиган озонотерапия каби дори-дармонсиз даволаш усулларига катта эътибор қаратилмоқда. Образли қилиб айтганда, "Озон - XXI аср технологияси." Озонотерапия кислород мувозанатини сақлаб туришда иштирок этувчи организмнинг турли тизимларининг функционал ҳолатига таъсир кўрсатади. Мавжуд илмий маълумотлар озонотерапиянинг аутоиммун ва аллергия жараёнларга, шу жумладан турли тери касалликларига (псориаз) ижобий таъсир кўрсатишини тасдиқлайди.

Озонотерапия усули қуйидагича: озонотерапиянинг қўлланилиши озоннинг физик-кимёвий хусусиятлари ва унинг кенг қамровли таъсирлари (бактерияларни ўлдирувчи, яллиғланишга қарши, замбуруғларга қарши, рағбатлантирувчи, иммунитетни модуловчи) билан изоҳланади. ОТ-15/155 "Орион-Си" (Россия) терапевтик озонаторидан фойдаланилди. Таъкидлаш жоизки, озон липидларнинг пероксидланишини (ЛПО) меъёрлаштиради, чунки ЛПО фаоллашуви организмнинг патологик жараёнга мослашишини бузади. Бундай ҳолларда организмнинг антиоксидант тизими кучаяди. Уч муолажадан сўнг беморларнинг субъектив ҳис-туйғулари (терининг кичиши, қуруқлиги ва тортилиши) камайиши, шикастланиш ўчоқларида терининг инфильтрацияси ва қизариши пасайиши кузатилади. Қонда ЛПО маҳсулотларининг камайиши, антиоксидант ферментларнинг тикланиши ва иммунологик кўрсаткичларнинг ижобий ўзгариши қайд этилди. Ихтиоз билан оғриган беморларда озонотерапия икки хил усулда қўлланилди: "Комбинензон" процессуал камераси ва бошнинг сочли қисми учун махсус "Берет" қурилмаси.

Бизнинг фикримизча, дерматологлар учун ихтиоз - одатда секин кечадиган ва даволаш қийин бўлган мураккаб ирсий касалликлардан бирида озонотерапияни қўллаш бўйича тажрибамиз маълум қизиқиш уйғотиши мумкин.

Ўз кузатувимизни келтирамиз. Бемор А.С., 22 ёшда, Сурхондарё вилоятида истиқомат қилади. Анамнез ва клиник маълумотлар асосида қуйидаги ташхис қўйилди: Ихтиоз (оддий шакли). Бемор туғилганидан бери ушбу тери касаллиги билан азият чекмоқда. Кўрикда тери қопламлари қуруқлиги, пўст ташлаши ва кичишишга шикоятлар аниқланди. Илгари узок

вақт давомида турли хил ташқи воситаларни, шу жумладан кортикостероид дори воситаларини қўллаган.

Тери патологик жараёни тарқоқ хусусиятга эга бўлиб, терининг кучли куруқлиги, қўплаб майда ва йирик тангачасимон қипиқлар, ёриқлар, тирналишлар билан намоён бўлади. Бундан ташқари, тер безлари фаолиятининг сезиларли даражада пасайиши кузатилди ва юз, тана соҳасида алоҳида қизарган ўчоқлар мавжуд эди. Анамнездан беморнинг отасида ҳам худди шундай касаллик борлиги аниқланди. Тегишли мутахассислар маслаҳати натижасида қуйидагилар аниқланди: қалқонсимон безнинг II-III даражали катталашиши, нейротсиркулятор дистония. Умумий клиник лаборатория кўрсаткичлари бўйича сезиларли ўзгаришлар аниқланмади. Бемор учун озонотерапия ўтказишга қарши кўрсатмалар топилмади. Бемор жами 12 та озонотерапия сеансини қабул қилди, бу эса тери ҳолатининг сезиларли даражада яхшиланишига олиб келди.

Ўз кузатувимизни келтирамиз. Бемор Ш.Ш., 2014 йилда туғилган, Самарқанд туманида истиқомат қилувчи, 6 ойлигидан бошлаб тери касаллиги билан азият чекмоқда. Касаллик бошланишида ота-оналар авитаминоз билан боғлиқ деб ўйлаган терининг ҳаддан ташқари куруқлигига эътибор қаратишган. Вақт ўтиши билан терининг пўст ташлаши кучайиб, асосан қўлоёқ терисида зич ёпишган йирик тангачалар пайдо бўла бошлаган. Шаҳар тери-таносил диспансерига мурожаат қилинганда беморга вульгар ихтиоз ташхиси қўйилган. Узоқ вақт давомида турли хил юмшатувчи воситалар ва А витамини (ёғли эритма) қўлланилган. Бола озонотерапияни қабул қилишга тайёрланган. Бемор 12 та озонотерапия сеансини ўтказган. Ўтказилган даволаш натижасида тери симптомларининг сезиларли даражада яхшиланиши кузатилган.

Озонотерапия ҳар куни ўтказилганини таъкидлаш лозим (муолажа вақти 10 дақиқа). Даволаш курсида бемор 12-15 та озонотерапия сеансини олди. Тизимли дори воситаларидан бемор антигистамин, десенсибилизатсияловчи препаратлар ва синбиотиклар қабул қилди. Ташқи томондан нейтрал воситалар қўлланилди (кортикостероид препаратлар истисно қилинди). Даволаниш жараёни яхши кечди, беморда ҳеч қандай тизимли ёки маҳаллий реакциялар кузатилмади. Ижобий ўзгаришлар озонотерапиянинг 5-6-сеансида пайдо бўлди ва тери куруқлиги ҳамда пўст ташлашнинг сезиларли даражада камайиши билан намоён бўлди. Бемор тери симптомлари яхшиланиши билан шифохонадан чиқарилди ва унга биринчи даволаш курсидан 1,5-2 ой ўтгач, такрорий озонотерапия тавсия этилди. Ушбу ҳолат озонотерапиянинг ихтиоз кечишига ижобий таъсирини кўрсатади, бу эҳтимол микротсиркулятсия ва трофик жараёнларнинг яхшиланиши билан боғлиқ. Зарарланиш ўчоқлари

қизаришининг камайиши, тери қопламаларининг намлашиши, рухий-ҳиссий ҳолатнинг яхшиланиши каби тери жараёнининг ижобий ўзгаришлари қайд этилди. Бу эса мазкур усулни дерматология амалиётида тавсия этиш имконини беради.

Шуни таъкидлаш жоизки, бугунги кунда вилоят тери-таносил диспансерларининг аксарияти турли хил физиотерапевтик жиҳозлар (ПУВА аппаратлари, лазерлар, дерматокосметологик комплекслар ва бошқалар) билан таъминланган бўлиб, улар қаторига озон терапияси учун мўлжалланган қурилмалар ҳам киради. Ушбу ҳолат озонотерапия усулини амалий тиббиётга кенг жорий этиш ва шу орқали республика аҳолисига юқори технологияли даволаш усулларини яқинлаштириш имкониятини яратади.

Сўнгги ўн йилликларда кўплаб сурункали касалликлар, жумладан ихтиоз учун мақсадли даволаш усуллари жадал жорий этиш кузатилмоқда. Шундай қилиб, ген-муҳандислик биологик препаратларидан фойдаланиш ҳақида маълумотлар пайдо бўлди, масалан, интерлейкин-23 блокатори бўлган Рисанкизумаб. Интерлейкин-23 ни блоклаш учун ўхшаш восита сифатида Гуселькумаб ҳам ихтиоз билан оғриган беморларда муваффақиятли қўлланилган. Муаллифлар гуруҳи [Lefferdink P. ва бошқ., 2023] туғма ихтиозни даволаш биринчи навбатда терининг кўчишини бартараф этишга қаратилганлигини таъкидладилар. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ихтиозда, худди псориазда бўлгани каби, иммун реакциянинг Th17-хужайралар томонига силжиши кузатилади, бу эса ситокин 17 экспрессиясини блокловчи биологик препаратларни қўллашга имкон беради. Ушбу муаллифлар томонидан туғма ихтиознинг 4 асосий шакли (эпидермолитик ихтиоз, Нетертон синдроми, ламелляр ихтиоз, Брок ихтиозиформ эритродермияси) бўлган 18 ёшдан катта 20 нафар бемор ўртасида 16 ҳафталик икки томонлама кўр рандомизатсияланган платсебо-назоратли текширув ўтказилди. Унда секукинумаб ҳар 4 ҳафтада 300 мг дозада буюрилди. Шундан сўнг, платсебо қабул қилган гуруҳнинг жавобини баҳолаш учун 16 ҳафталик очик фаза ва хавфсизликни баҳолаш учун 20 ҳафталик узайтириш даври ўтказилди. Секукинумаб қабул қилган беморлар ва платсебо қабул қилган беморлар ўртасидаги сезиларли фарқлар 16-ҳафтада ихтиоз оғирлик индекси (IASI) бўйича ҳамда шиллиқ қаватлар ва терининг бактериал ва/ёки замбуруғли инфекциялари сонининг кўпаймаслиги кўрсатилган препаратнинг самарадорлиги ва хавфсизлигининг бирламчи кўрсаткичлари бўлди. Хулосада ИЛ-17 блокаторлари 18 ёшдан катта ихтиоз билан оғриган беморларни даволаш алгоритмида ўз ўрнига эга эканлиги кўрсатилган. Бундай биологик препаратларни мақсадли даволаш кўринишида қўллаш бўйича маълумотлар мавжуд: ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб); ИЛ-17 (секукинумаб); ИЛ-

12/ИЛ-23 (устекинумаб); ИЛ-4/ИЛ-13 (дупилумаб); ИЛ-36 (имзидолимаб) [Жоостен М.Д.В. ва бошқ., 2022; Олбрич Х. ва бошқ., 2023]. Қуйида ихтиознинг турли шакллари бўлган беморларни даволаш усуллари бўйича жадвал келтирилган.

6-жадвал.

Ихтиёз касаллиги билан оғриган беморларни биологик даволаш усуллари

Йиллар	Муаллифлар	Тадқиқот тури	Ихтиёз тури	Қўлланилган усуллар
2021	Liddle ва бошқалар.	original	NS	KLK5 inhibitor
2019	Chen ва бошқалар.	original	NS	Trypsin inhibitor
2013	Aufenvenne ва бошқалар.	original	ARCI (TGM1)	Replacement therapy
2019	Plank ва бошқалар.	original	ARCI (TGM1)	Replacement therapy
2021	Valentin ва бошқалар.	original	PSS1	corneodesmosin
2017	Grond ва бошқалар.	original	ARCI (PNPLA1)	Replacement therapy
2018	Mauldin ва бошқалар.	original	ARCI (NIPAL4)	Replacement therapy
1997	Freiberg ва бошқалар.	original	XLI	Gene therapy
2005	Akayima ва бошқалар.	original	HI	Gene therapy
2005,2006	Haug ва бошқалар.	original	SLS	Gene therapy
2019	Bustos ва бошқалар.	original	NS	Gene therapy
1996	Choate ва бошқалар.	Original research	LI	Gene therapy
2021	Freedmann ва бошқалар.	Original research	ARCI (TGM1)	Gene therapy
2019	March ва бошқалар.	Original research	EI (KRT10)	Gene therapy
2022	Dang ва бошқалар.	Original research	LI	Gene therapy
2020	Lee ва бошқалар.	Original research	KID	Gene therapy

2011	Fontao ва бошқалар.	Case report	NS	infliximab
2017	Roda ва бошқалар.	Case report	NS	infliximab
2020	Steuer ва бошқалар.	Case report	NS	dupilumab
2020	Andreassen ва бошқалар.	Case report	NS	dupilumab
2021	Wang ва бошқалар.	Case report	NS	dupilumab
2021	Sussmuth ва бошқалар.	Case report	NS	dupilumab
2021	Murase ва бошқалар.	Case report	NS	dupilumab
2020	Aktas ва бошқалар.	Case report	NS	dupilumab
2020	Volc ва бошқалар.	Case report	NS	ustekinumab
2020	Luchsinger ва бошқалар.	Case report	NS	secukinumab
2020	Blanchard ва бошқалар.	Case report	NS	secukinumab
2021	Barbieux ва бошқалар.	Case report	NS	ixekizumab
2019	Poulton ва бошқалар.	Case report	ARCI (NIPAL4)	ustekinumab
2019	Haiges ва бошқалар.	Case report	CIE	secukinumab
2019	Hernandez-Martin ва бошқалар.	Case report	SAM syndrome	secukinumab
2018	Paller ва бошқалар.	Case report	SAM syndrome	ustekinumab
2022	Lefferdink ва бошқалар.	Randomized trial	EI; NS; LI;CIE	secukinumab
2006	Mazereeuw-Hautier ва бошқалар.	Randomized trial	NS	Small molecule
2011	Pallet ва бошқалар.	Case report	CHILD syndrome	Cholesterol replacement; 2% cholesterol and 2% lovastatin

2018	Berqqvist ва бошқалар.	Case report	CHILD syndrome	.-.
2019	Sandoval ва бошқалар.	Case report	CHILD syndrome	.-.
2019	Yu ва бошқалар.	Case report	CHILD syndrome	5% simvastatin
2022	Kallis ва бошқалар.	Case report	CHILD syndrome	5% simvastatin
2018	Bajawi ва бошқалар.	Case report	CHILD syndrome	2% simvastatin
2019	Di ва бошқалар.	Clinical trial	NS	Gene thrapy; epidermal sheet generation

Изоҳ: APCII - аутосом-рецессив туғма ихтиёз; СИЭ - туғма ихтиёзиформ эритродермия; CHILD - синдромал ихтиёз; ЭИ - эпидермолитик ихтиёз; ХИ - Арлекин ихтиёзи; KID - кератоид ихтиёз ва карлик синдроми.

Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, ихтиёзнинг кўплаб шаклларида турли йўналишдаги биологик препаратлар қўлланилади. Гарчи кўп ҳолларда бу ИЛ-17, ИЛ-12/ИЛ-23 ва бошқа цитокинларга тегишли бўлса-да [Жоостен М. ва бошқалар, 2022; Муроз-Беллидо Ф.Ж. ва бошқалар, 2022].

Шуни таъкидлаш жоизки, синдромал ихтиознинг кўплаб шакллари нафақат тери қопламаларида, балки бошқа аъзоларда ҳам яққол бузилишлар билан ажралиб туради, бу эса беморнинг ҳаётига хавф туғдиради. Масалан, KID-синдромда прогноз ноаниқ: беморлар кўрлик, карлик ва сувсизланишдан азият чекади. Тери ўзгаришларига қўл ва оёқ қафтларида ғайритабиий қалин тери (қафт-товон кератодермияси), қалинлашган қизил тери соҳалари (эритрокератодермия) ва қуруқ пўст ташлаётган тери киради. Ихтиозли тери тўсиқ вазифаси пасайган бўлиб, трансэпидермал намлиқ йўқотилишига ва инфекцияларга моил бўлади. Кўриш муаммолари кератит туфайли юзага келади, бу эса оғриқ, ёруғликка сезувчанлик, қон томирларининг қўпайиши, чандиқлар ҳосил бўлиши ва охир-оқибат кўриш қобилятининг йўқолишига олиб келиши мумкин. KID синдроми ясси хужайрали карциноманинг агрессив шаклига олиб келиши мумкин. Cx26 генидаги p.G45E ва p.A88V вариантлари чақалоқлик ёки илк болалик даврида 100% ўлимга олиб келиши аниқланган.

Ушбу синдромни даволашнинг мақсадга мувофиқлигини текшириш учун [Pers C.P. et al., 2023] томонидан сичконларда тадқиқотлар ўтказилди. Бу тадқиқотлар илгари *in vitro* ва *in vivo* шароитларда тавсифланган ва текширилган CxHC хужайрадан ташқари доменига йўналтирилган моноклонал антитана-антагонист асосида олиб борилди. Муаллифлар моноклонал антитаналар генодерматозларни даволаш учун истиқболли

номзод препаратлар эканлигини таъкидлашди. Асосий тадқиқотда аденоассотсирланган вируснинг моноклонал антитаналарни кодловчи рекомбинант вектори билан даволанган сичқонларда, аденоассотсирланган вируснинг маълум серотипидан фойдаланганда, қон оқимида моноклонал антитаналарнинг барқарор даражаси кузатилди. Антитана генларини кўчириш деб аталадиган ушбу жараён организмда антитаналарни бевосита ишлаб чиқариш ва ажратиб чиқариш имконини беради, бу эса даволаш учун зарур ҳисобланади.

Кам учрайдиган аутосом-рецессив генетик касаллик бўлган Нетертон синдроми билан оғриган 14 ёшли ўғил боланинг упадатситиниб билан муваффақиятли даволаниши ҳақида [Sun C., Chen Y., 2025] хабар берилган. 14 ёшли боланинг териси қуруқ, эритема, қипиқланиш, қичишиш ва бадбўй тана ҳиди кузатилган. Сочларнинг нотекис ўсиши ва ривожланишнинг кечикиши билан бирга келадиган ушбу аломатлар дастлаб "атопик дерматит" деб ташхис қўйилишига сабаб бўлган. Бола яшаш жойида турли хил даволанишни олган, аммо бу натижа бермаган. Беморнинг сочларини микроскопик текширишда "бамбук соч" ва "гольф белгиси" аниқланган. Тўлиқ экзом секвенирлаш SPINK5 генида ота томонидан мерос қилиб олинган мутацияни аниқлаган, бу эса Нетертон синдроми тасдиқлаган. Пробанднинг онасида мутациялар топилмаган. Секукинумаб ва дупилумаб билан даволашга дастлабки ижобий натижа олинишига қарамай, вақт ўтиши билан даволаш самарадорлиги пасайиб борган. Упадатситинибни кунига 15 мг дозада қабул қилиш қисқа вақт ичида сезиларли даволаш таъсирини кўрсатган. Ушбу тадқиқот Нетертон синдроми даволашда упадатситинибни қўллашнинг биринчи ҳужжатли тасдиғи ҳисобланади. Бу ҳолат, айниқса, педиатрик беморларда Нетертон синдроми даволашда ушбу дори воситасининг самарадорлигини таъкидлайди. Унинг узок муддатли таъсири ва оптимал дозалаш режимларини аниқлаш учун қўшимча тадқиқотлар ўтказиш зарур.

Нетертон синдроми – ҳаёт учун хавфли, кам учрайдиган аутосом-рецессив генетик касаллик бўлиб, унинг самарали даволаш усули ҳанузгача мавжуд эмас. SPINK5 гени мутациялари туфайли юзага келадиган тери тўсиғининг бузилиши ушбу касалликнинг асосий белгисидир. Шикастланган тери орқали антИгЕнларнинг кириши ва носпецифик яллиғланиш бу касалликда Т-хелпер (Th2) га йўналтирилган иммун микромуҳитни ҳосил қилади. Шу сабабли, Th2 цитокинлари потенциал даволаш мақсадлари сифатида қаралмоқда [Yan Sh. ва бошқ., 2022]. Муаллифлар Нетертон синдроминанг оғир шакли билан касалланган 2 ёшдан 4 ёшгача бўлган 4 нафар болани кузатиб, уларга дупилумаб билан даво қилишган. Даволаш натижаси экзема тарқалиши ва

оғирлиги индекси (EASI), рақамли баҳолаш шкаласи (NRS) ҳамда дерматологик касалликларда ҳаёт сифати индекси (SDLQI) ёрдамида баҳоланган. Қондаги эозинофиллар миқдори, қон зардобидagi IgE даражаси ва яллиғланиш цитокинлари ўлчанган. Th1/2/17 ҳужайраларининг иммунотипланиши оқимли ситометрия ёрдамида ўтказилган, Т-ҳужайралар кичик гуруҳларидаги цитокинлар экспрессияси эса алоҳида ҳужайралар РНКсини кетма-кет таҳлил қилиш орқали ўрганилган. Бундан ташқари, тери шикастланишларида LEKTI оқили экспрессияси иммуногистокимёвий таҳлил ёрдамида баҳоланган.

Барча 4 нафар беморда 20 ҳафталик даволанишдан сўнг EASI кўрсаткичи 75-84% га ва NRS кўрсаткичи 87-90% га пасайиши билан сезиларли клиник яхшиланиш кузатилди. Барча беморларда SDLQI кўрсаткичлари бўйича ҳаёт сифати яхшиланди. Қон зардобидagi IgE миқдори 75-87% га камайди. Қон зардобидagi Th2 типидagi ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 цитокинлари даволаш давомида сезиларли ўзгаришларсиз паст даражада аниқланди. Бироқ, Т-ҳужайралар, айниқса ИЛ-4 томонидан ифодаланган Th2-типидagi цитокинлар даволанишдан кейин алоҳида ҳужайралар даражасида камайди ($p=0,029$). Беморларда Th2 ҳужайраларининг дастлабки фоизи (барча CD3+, CD4+ Т-ҳужайралар орасида) назорат гуруҳидagi соғлом одамларга қараганда анча юқори эди. Бу фоиз дупилумаб билан 20 ҳафта даволанишдан сўнг $8,25 \pm 0,75\%$ дан $4,02 \pm 0,62\%$ гача пасайди. Тери кўринишларида LEKTI оқили ифодаланишида даволашдан олдин ва кейин сезиларли ўзгаришлар кузатилмади. Икки бемор кўзларида енгил ножўя таъсирлар ҳақида хабар берди, аммо жиддий ножўя таъсирлар кузатилмади. Муаллифлар Нетертон синдроми бўлган айрим беморларда, айниқса қичишишни камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш учун дупилумаб самарали ва хавфсиз даволаш усули бўлиши мумкин, деган хулосага келишди. Бу таъсирлар қисман Th2-ҳужайралари билан боғлиқ яллиғланишни бостириш орқали эришилади.



44-расм

"Eptaderm-50" креми (50% мочеви́на) кўринишида ташқи даволаниш олаётган оддий ихтиоз билан оғриган беморлар

ПРОГНОЗ

Орттирилган ихтиёз ҳолатларида, уни келтириб чиқарган касаллик даволанганда, ихтиёзнинг ҳам даволаниш эҳтимоли мавжуд [Susmuth K. ва бошқ., 2020]. Худди шундай, агар сабаб дори бўлса, ушбу муайян препаратнинг дозасини камайтириш ҳам ижобий натижа кўрсатади. Шу билан бирга, ирсий ихтиёз ҳолатлари учун прогноз кўпчилик беморларда яхши бўлиб чиқди, бу нормал умр кўриш давомийлигига ва ёш ўтиши билан касалликнинг яхшиланишига олиб келади. Бироқ, бундай беморларни даволаш одатда умр бўйи давом этади.

Ламелляр ихтиёз билан оғриган беморларнинг ҳаёт прогнози умуман олганда ижобий. Бироқ, касаллик бутун умр давомида сақланиб қолади, яққол косметик нуқсонни намоён этади ва ўтказиладиган даволашга чидамлилиқ билан тавсифланади. Бундан ташқари, ламелляр ихтиёз фонида ясси хужайрали тери саратони ривожланиши ҳақида маълумотлар мавжуд.

Мавжуд адабиётларда ихтиознинг турли шакллари билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифати ҳақида турлича хулосалар келтирилган. Шубҳасиз, ихтиознинг синдромал шакллари энг оғир кечади, вульгар ихтиоз билан оғриган беморлар эса нормал ҳаёт тарзини юрита оладилар. Жумладан,

С.В.Дмитриэнко [2015] Украинанинг бир ҳудудида ихтиоз билан касалланган беморларнинг ижтимоий мослашув хусусиятларини жинс, ёш ва ирсият жиҳатидан ўрганиш натижаларини тақдим этган. Муаллиф аҳоли орасида беморларнинг ижтимоий мослашуви юқори даражада эканлигини аниқлаган. Бунга ногиронлик даражасининг пастлиги, беморлар орасида жисмоний меҳнат билан шуғулланувчиларнинг, айниқса эркакларнинг, сезиларли фоизда эканлиги далил бўлган. Аёллар орасида ихтиоз билан оғриган қон-қариндошлари бўлган беморлар анча кўп бўлса, эркаклар орасида генетик мавжуд касалликлар кўпроқ қайд этилган.

Сўнгги йилларда тиббиёт ирсий касалликларга қарши курашда сезиларли ютуқларга эришди. Бу пластик жарроҳликнинг ривожланиши, парҳез даволаш усулларининг такомиллашуви, шунингдек, генетик нуқсонларни қўзғатувчи бўлиши мумкин бўлган атроф-муҳит омилларини бартараф этишга қаратилган янада самарали профилактика туфайли амалга ошди.

Шунга қарамай, ихтисослаштирилган клиникаларга, жумладан дерматология клиникаларига мурожаат қилганда, беморлар кўпинча фақат ўз касалликларининг прогнозини олишлари мумкин. Ушбу ҳолатда прогнозни маълум бир генодерматознинг кечишини анъанавий башорат қилиш сифатида эмас, балки кенг маънода - беморнинг ўзида, унинг қариндошларида, баъзан эса келажак авлодларда, шу жумладан ҳали туғилмаган фарзандларда касалликнинг ривожланиш эҳтимолини аниқлашга уриниш сифатида тушуниш лозим.

Генетика, тиббиётнинг бошқа соҳаларидан фарқли ўлароқ, беморнинг қариндошларига алоҳида эътибор қаратади. Бу нафақат генетика фани белгиларнинг ота-онадан фарзандларга ирсийланишини ўрганиши билан, балки оилавий анамнезни таҳлил қилиш ва патологик генларнинг яширин ташувчиларини аниқлаш кўплаб ирсий касалликлар учун юқори аниқликдаги башоратларни тузиш имконини бериши билан ҳам боғлиқ.

Алоҳида таъкидлаш жоизки, фақат тажрибасиз дерматолог ташхисни ҳар доим тўлиқ ишонч билан қўйиш мумкин ва зарур деб ҳисоблайди. Тажрибали мутахассис эса диагностика хатоларининг маълум фоизи муқаррар эканлигини англайди. Уларнинг кўпчилиги эътиборсизлик туфайли юз беради, аммо мукамал клиник ёндашув билан ҳам хато қилиш эҳтимоли сақланиб қолади. Бунинг сабаби шундаки, ташхис, одатда, касалликнинг билвосита белгиларига асосланади - кўпинча бу белгилар шунчалик ноаниқки, улар ҳатто морфологик текширувда ҳам аниқланмай қолади.

Ушбу нуқтаи назардан, энг аниқ ташхис қўйиш ҳолатни маълум бир касалликка хатосиз боғлашда эмас, балки турли диагностик ёндашувлардан фойдаланган ҳолда эҳтимолликларни баҳолашда эканлигини таъкидлаш ўринлидир. Малакали шифокор мутлақ фактлар билан эмас, балки эҳтимолий моделлар билан ишлаётганини тан олиши керак. Бу тушунча, айниқса, тиббий

генетикада муҳимдир, чунки башорат кўпинча аниқ клиник маълумотларга эмас, балки патологик ҳолатларнинг ирсийланиш эҳтимолининг статистикасига асосланади.

Масъулиятли генетик-маслаҳатчи муаммони кенгроқ доирада кўриб чиқади. Унинг касбий вазифаси фақат бемор билан мулоқот қилиш билан чекланмайди - у оила аъзоларига ҳам тааллуқлидир. Бунда, бу масъулият даражаси тиббиётнинг бошқа соҳаларига қараганда юқорироқ бўлиши мумкин. Генетик касалликлар бир авлоддан иккинчисига ўтиши мумкин ва нотўғри ёки тўлиқ бўлмаган маслаҳат оғир оқибатларга олиб келиши мумкин. Шу сабабли, тиббий генетика мутахассисдан нафақат юқори малака, балки чуқур ахлоқий онг, маълумотларни беморга тушунарли ва тўғри етказиш қобилиятини ҳам талаб этади. Бу соҳада хатонинг баҳоси ҳаддан ташқари юқори бўлиши мумкин.

Генетик маслаҳатнинг самарадорлигини икки асосий усул билан баҳолаш мумкин: берилган маълумотни тушунганлик даражасини текшириш орқали ёки беморларнинг кейинги репродуктив хатти-ҳаракатларини таҳлил қилиш йўли билан. Бу икки ёндашув маслаҳат таъсирининг турли жиҳатларини акс эттиради. Масалан, ота-оналар хавф даражасини тўлиқ англаб етган ҳолда, шу хавф билан боғлиқ қарорни онгли равишда қабул қилишлари мумкин. Шу билан бирга, бошқа бир гуруҳ ота-оналар, аксинча, мумкин бўлган оқибатларни ҳаддан ташқари баҳолаб, фарзанд кўришдан бутунлай воз кечиш тўғрисида қарор қабул қилишлари мумкин. Шундай қилиб, беморларнинг маълумотни тушуниш даражаси генетик маслаҳат самарадорлигини баҳолашнинг асосий мезони ҳисобланади.

Кўплаб тадқиқотлар ота-оналарнинг таълим даражаси ва уларнинг қарорларининг тўғрилиги ўртасида бевосита боғлиқлик мавжудлигини кўрсатмоқда. Шунингдек, биология соҳасидаги асосий билимлар ва беморларнинг генетик хавфларнинг эҳтимолий хусусиятларини тушуниш қобилияти ўртасидаги алоқа ҳам аниқланган.

Сўнгги йилларда инсон генетикасига, хусусан, генетик маслаҳат бериш масалаларига қизиқишнинг барқарор ўсиши кузатилмоқда. Бу эса, ўз навбатида, ушбу соҳада малакали мутахассислар етишмаслигини юзага чиқарди. Илгари маслаҳат бериш кўпинча тиббий маълумотга эга бўлмаган генетиклар томонидан олиб борилган, бу эса, табиийки, сифатли фанлараро ёндашувнинг ривожланишига тўсқинлик қилган.

Генетик маслаҳат соҳасидаги мутахассисларнинг роли ва ваколатлари ҳақидаги замонавий мунозаралар касбий компетенцияни чегаралаш муаммосини кўтармоқда. Шифокорлар орасида фақат улар бундай фаолиятни олиб бориш ҳуқуқига эга, деган фикр тез-тез учрайди. Генетиклар эса ўзларининг чуқур назарий билимлари ирсий касалликлар масаласида устунлик беришини таъкидлашади. Шубҳасиз, сифатли генетик маслаҳат бериш учун

нафақат тиббий таълим асоси, балки кенг клиник тажриба ҳам зарур. Фақат ушбу икки жиҳатнинг уйғунлиги юқори даражадаги касбий масъулиятни ва берилаётган тавсияларнинг аниқлигини таъминлайди.

Прогноз тиббий генетиканинг асоси сифатида

Прогнозлаш тиббиётда марказий ўринни эгаллайди, тиббий генетикада эса унинг аҳамияти янада ортади. Идеал ҳолатда, генетик маслаҳат клиник амалиётнинг ажралмас қисми бўлиши лозим, чунки айнан у нафақат беморнинг келажақдаги ҳолатини, балки унинг бўлажак авлодларини ҳам баҳолаш имконини беради.

Тўлақонли ва ахлоқий жиҳатдан тўғри генетик маслаҳат бериш учун зарур бўлган камида иккита асосий шарт мавжуд - бу ҳам шифокорлар, ҳам тиббий маълумотга эга бўлмаган мутахассислар учун тааллуқли:

1. Маслаҳат беришга жиддий касбий вазифа сифатида ёндашиш. Генетик маслаҳатни қўшимча ёки иккинчи даражали функция деб ҳисобламаслик керак. Бу юқори малака, масъулият ва доимий касбий ривожланишни талаб қиладиган мустақил ва муҳим тиббий фаолият йўналишидир.
2. Генетик хавф ҳақидаги маълумот бериш ва генетик маслаҳат ўртасидаги фарқни ажратиш. Ахборот етказишни талқин ва тавсиядан аниқ фарқлаш лозим. Баъзи мутахассислар фикрича, генетик башоратни муҳокама қилишда тўлиқ бетарафликни сақлаб қолиш қийин, айниқса маслаҳат олувчиларнинг хатти-ҳаракатлари енгилтак бўлса. Бундай ҳолатларда бетараф маълумот беришдан кўрсатмали маслаҳатга ўтиш истаги пайдо бўлади, аммо бу ҳар доим ҳам ўринли бўлмай, ахлоқий хавф туғдириши мумкин. Бироқ, маслаҳатчи ахлоқий позициядан бутунлай четлашиши ҳам доим тўғри эмас - айниқса келажак авлодлар тақдири ҳақида гап кетганда.

Генетик хавфлар ҳақидаги маълумотни ким тақдим этиши керак - шифокорми ёки тиббий маълумотга эга бўлмаган генетик мутахассисми, деган мунозара ҳали ҳам давом этмоқда. Маслаҳат бериш жараёнида шифокор иштироки нафақат мақсадга мувофиқ, балки зарур деб ҳисоблаш учун жиддий асослар мавжуд. Аслида, ҳам клиник, ҳам генетик билимларга эга бўлган шифокор беморлар ва уларнинг оилаларига маслаҳат беришда асосий ролни ўйнаши керак.

Генетик маслаҳат беришнинг самарадорлигига таъсир этувчи омиллар

Генетик маслаҳат беришнинг самарадорлиги кўп жиҳатдан ташхиснинг аниқлиги ва ўз вақтида қўйилишига боғлиқ. Клиник генетикада ўхшаш ҳолатлар ўртасида фарқловчи ташхис ўтказиш алоҳида аҳамият касб этади,

чунки бир қарашда аҳамиятсиз туюлган фарқлар ҳам генетик талқинда ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

Шуни эътиборга олиш лозимки, ирсий касалликлар ташқи муҳит таъсирида юзага келадиган патологияларга ўхшаб намоён бўлиши мумкин. Бундай ҳолларда **фенокопиялар** - яъни ирсий касалликларга ўхшаш ҳолатлар ҳақида сўз юритилади. Ҳақиқий ирсий патология ва фенокопияни оилавий анамнезни таҳлил қилиш ҳамда беморни ҳар томонлама клиник-генетик текшириш орқали ажратиб олиш мумкин.

Ташхис қўйишнинг муҳим жиҳати **генетик гетерогенлик манбаларини** тушуниш ҳисобланади, уларни ташхис қўйиш ва башорат қилишда ҳисобга олиш зарур. Гетерогенликнинг камида тўртта тури мавжуд:

1. **Касаллик кечиши бўйича гетерогенлик.**

Баъзи ҳолларда, умумий нозологик мансублигига қарамай, касалликнинг клиник кечиши турлича бўлиши мумкин. Хос белгиларни яхши билган ҳолда, бу шакллари, ҳатто ташқи кўринишдан ўхшаш бўлса ҳам, ишончли тарзда фарқлаш мумкин.

2. **Ирсийланиш тури бўйича гетерогенлик.**

Клиник кўринишлари жиҳатидан бир хил бўлган касалликлар турли хил усулларда ирсийланиши мумкин: аутосом-доминант, аутосом-рецессив ёки жинсга боғлиқ ҳолда. Ирсийланиш хусусиятларини билиш ташхисни аниқлаштириш учун, айниқса шажара таҳлилида, жуда муҳим ёрдам беради.

3. **Ген жойлашуви бўйича гетерогенлик.**

Клиник кўриниши ўхшаш бўлган ҳолатлар геномнинг турли қисмларидаги мутациялар туфайли юзага келиши мумкин. Патологик геннинг жойлашувини аниқлаш (масалан, Х-хромосома билан боғлиқлиги ёки аутосомаларда жойлашганлиги) ташхисни аниқлаштириш ва оилани бошқаришнинг тўғри тактикасини танлаш имконини беради.

4. **Биокимёвий (кимёвий) гетерогенлик.**

Метаболитларни миқдорий аниқлашни ўз ичига олган метаболик кўрсаткичларни таҳлил қилиш бир хил касалликнинг турли шакллари аниқлаш имконини беради. Ферментатив нуқсонларнинг хилма-хиллиги бунга яққол мисол бўла олади, чунки ферментлар тегишли генлар экспрессиясининг маҳсулотидир. Биокимёвий диагностика касалликнинг генетик табиатини тасдиқлаши ва унинг молекуляр механизмини аниқлашга ёрдам бериши мумкин.

Ирсийланиш турлари ва уларни тиббий генетикада аниқлаш усуллари

Генетиканинг асосий вазифаларидан бири маълум бир белги ёки касалликнинг ирсийланиш турини аниқлашдир. Касалликнинг ирсий

хусусиятини исботловчи далиллар шартли равишда икки асосий гуруҳга бўлинади: функционал ва структуравий.

1. Функционал далиллар

Функционал далиллар белгининг ота-онадан наслга ўтишига асосланади ва бу генеалогик таҳлил ёрдамида тасдиқланади. Шажараларни ўрганишнинг ушбу анъанавий усули белгининг ирсийланиш хусусиятини (аутосом-доминант, рецессив, жинс билан боғланган ва ҳоказо) аниқлаш ҳамда унинг наслга ўтиш хавфини баҳолаш имконини беради. Бироқ, шуни таъкидлаш лозимки, генеалогик таҳлилни фақат маълум патология мавжуд бўлган оилаларни ўрганишда қўллаш мумкин. Аҳоли вакиллари тасодикий текширилганда бундай ёндашув ирсият ҳақида ишончли хулосалар чиқариш имконини бермайди.

Айрим ҳолларда, масалан, қуйидагилар асосида билвосита далиллар олиш мумкин:

- белгининг ирқий ёки этник тарқалишини ўрганиш;
- қон гуруҳлари (масалан, АВО тизими) каби маркер белгилар билан боғлиқ алоқаларни аниқлаш;
- Харди-Вайнберг қонуни ёрдамида кузатилаётган ва кутилаётган генотип частоталарини таққослаш.

2. Тузилмавий далиллар

Ирсиятнинг тузилмавий далиллари биологик тузилмаларни, аввало хромосомалар ва уларнинг ифодаланиш маҳсулотларини ўрганишга асосланади. Бу соҳадаги асосий усул ситогенетик таҳлил бўлиб, у бемор хужайраларининг хромосомалар тўпламини микроскоп орқали текширишдан иборат.

Хромосомалар асосий, одамларда эса, эҳтимол, ягона генетик ахборот ташувчиси ҳисобланади. Агар хромосома тузилиши ёки сонига ўзгаришлар (масалан, Делеция, дупликация, транслокация) ва маълум бир клиник синдром ўртасида барқарор боғлиқлик аниқланса, бу белги генетик табиатга эга эканлигини тасдиқлаш мумкин. Бунда кенг қамровли шажараларни ўрганиш шарт эмас, чунки аномалия ва фенотипнинг такрорланиши фактининг ўзи етарли далил бўлади.

Ирсий касалликлар таснифи ва қон-қариндошлар ўртасидаги никоҳлар муаммоси

Ирсий касалликлар шартли равишда уч асосий гуруҳга бўлинади:

1. Монолокус (мендел қонунига бўйсунадиган) касалликлар

Бу тоифага битта локусдаги мутация, яъни хромосоманинг маълум бир нуқтасида бир жуфт нуклеотиднинг ўзгариши натижасида келиб чиқадиган касалликлар киради. Бундай ҳолатлар Мендел қонунлари асосида

ирсийланади. Касалланган ота-онанинг авлоди ё патологик аллелни тўлиқ мерос қилиб олади ва касаллик белгисини намоён этади, ёки уни умуман мерос қилиб олмайди. Мисол учун: муковиссидоз, фенилкетонурия, ўроқсимон ҳужайрали камқонлик.

2. Мултилокус (кўп омилли) касалликлар

Ушбу ҳолатда белгининг намоён бўлиши бир ёки бир нечта хромосоманинг турли локусларида жойлашган бир нечта генларнинг таъсири билан аниқланади. Кенг маънода, генетик ва атроф-муҳит омиллари муҳим роль ўйнайдиган кўп омилли касалликлар ҳақида сўз юритиш одат тусига кирган. Бундай касалликларга, масалан, гипертония, 2-турдаги қандли диабет, юрак ишемик касаллиги киради.

3. Анеуплоид касалликлар

Анеуплоидия - хромосомаларнинг нормал (эуплоид) сонидан четга чиқишдир. Одатда, аёллар ва эркекларда жинсий хромосомалардан ташқари иккита хромосома тўплами мавжуд: аёлларда - XX, эркекларда - XY. Хромосомаларнинг ортиқча ёки етишмаслиги нормал ривожланишни бузади. Анеуплоидияларга мисоллар: Даун синдроми (21-трисомия), Клайнфелтер синдроми (XXY), Тернер синдроми (XO). Бундай ҳолларда ташхис кўпинча ситогенетик текширув орқали тасдиқланади, гарчи баъзи ҳолларда жисмоний кўрик ёки дерматоглифика (бармоқ ва қафт излари) таҳлили асосида клиник тахмин қилиш мумкин.

Қон-қариндошлик никоҳлари (инбридинг) муаммоси

Баъзи ҳудудларда ҳозирги кунгача сақланиб қолаётган қон-қариндошлик муаммоси алоҳида эътиборга лойиқдир. Инбридинг - генетик қариндошлар ўртасидаги никоҳ бўлиб, бу авлодларда гомозиготалик эҳтимолини оширишга олиб келади.

Қон-қариндошлик никоҳларида авлодлар иккала ота-онадан бир хил аллелларни мерос қилиб оладиган локуслар улуши сезиларли даражада кўпаяди, бу эса аутосом-рецессив касалликларнинг юзага чиқишига сабаб бўлади. Бу, айниқса, тасодифий никоҳларда (аҳоли орасида) учраш эҳтимоли жуда паст бўлган кам учрайдиган касалликлар учун муҳимдир. Бунда:

- Рецессив патологиялар кўпинча қариндошлар ўртасидаги никоҳлардан туғилган болаларда намоён бўлади.
- Бундай болаларнинг ота-оналари кўпинча бир хил патологик ген ташувчилари бўлиб чиқади, бу уларнинг умумий келиб чиқиши билан боғлиқ.

Шундай қилиб, инбридинг оғир ирсий касалликлар билан туғилиш хавфини оширади, бу эса бундай ҳолатларда генетик маслаҳат беришни муҳим қилади.

Тиббий-генетик маслаҳат беришда белгиларнинг ирсийланиш хусусиятлари ва босқичларининг аҳамияти

Мендел ирсийланиш қонунларига аниқ бўйсунган ҳолда фенотипни сақлаб, авлоддан-авлодга мунтазам равишда ўтадиган кўплаб белгилар мисоллар мавжуд. Бироқ, барча шажаралар ҳам бир хил эмас: баъзан улар ирсият турини аниқлашни қийинлаштирадиган хусусиятларга эга бўлиб, шубҳа уйғотади ва чуқурроқ таҳлил қилиш заруратини келтириб чиқаради.

Генетик маслаҳатнинг мақсади ва тузилиши

Генетик маслаҳатнинг асосий мақсади ўз репродуктив қарорларини назорат қилувчи инсонларга маълумот ва тавсиялар беришдир. Маслоҳат нафақат хавф ҳақидаги маълумотларни етказишга, балки келажак авлод саломатлиги учун масъулиятли муносабатни шакллантиришга қаратилган.

Бироқ, маслаҳат беришнинг самарадорлиги ушбу жараённинг барча босқичларига изчил риоя этилишига боғлиқ. Агар босқичлардан бирида хатолик юз берса, натижа ишончсиз ёки фойдасиз бўлиши мумкин. Шу нуқтаи назардан, бутун жараёни ҳар бир бўғини муҳим бўлган ҳаракатлар занжири сифатида тасаввур қилиш мумкин.

Занжирнинг исталган босқичда узилиши бутун маслаҳат жараёнини бекор қилиши мумкин. Шу сабабли, ҳар бир қадамда аниқлик, тўлиқлик ва кетма-кетликка риоя этиш ниҳоятда муҳимдир.

Тиббий-генетик маслаҳат бериш босқичлари

Замонавий қарашлар бўйича, генетик маслаҳат жараёнини шартли равишда ўнта асосий босқичга ажратиш мумкин, уларнинг ҳар бири алоҳида таҳлил ва баҳолашни талаб этади. Бу босқичлар қуйидагиларни ўз ичига олади:

1. Муаммони аниқлаш - беморнинг мурожаати ёки шифокор йўлланмаси.
2. Анамнез йиғиш - шажара, оилавий тарих, хавф омилларининг батафсил таҳлили.
3. Клиник текширув - фенотипни баҳолаш, касаллик аломатларини аниқлаш.
4. Лаборатория ташхиси - зарур генетик, биокимёвий ва ситогенетик тадқиқотларни ўтказиш.
5. Ташхис қўйиш - олинган маълумотларни таҳлил қилиш.
6. Хавфни баҳолаш - касалликнинг авлодга ўтиш эҳтимолини ҳисоблаш.

7. Ахборот кўмаги - ташхис, прогноз ва эҳтимолий оқибатларни тушунтириш.
8. Руҳий қўллаб-қувватлаш - беморларга қарор қабул қилишда ёрдам бериш.
9. Башорат қилиш ва тавсиялар - мумкин бўлган профилактика ёки даволаш йўллари аниқлаш.
10. Кейинги кузатув - зарур бўлганда қайта маслаҳат бериш ва вазиятни назорат қилиш.

Шундай қилиб, генетик маслаҳатнинг самарадорлиги нафақат илмий билимларнинг мавжудлиги, балки бемор билан ишлашнинг барча босқичларида уларни амалда қўллаш сифати билан ҳам белгиланади. Фақатгина яхлит ёндашув ва жараёни қатъий ташкил этиш асосий мақсадга - одамларга асосли насл қолдириш қарорларини қабул қилишда ёрдам беришга эришиш имконини беради (7-жадвалга қаранг).

7-жадвал.

Этапы медико-генетического консультирования

1.	Поставлен точный диагноз
2.	Оценен риск
3.	Консультант сообщает риск, свое отношение и информацию
4.	Консультирующиеся понимают их
5.	Консультирующиеся принимают решение
6.	Они предпринимают шаги, чтобы воплотить решение в жизнь
7.	Они успешно выполняют решение
8.	Собраны факты
9.	Факты анализируются
10.	Генный пул изменен

Энг юқори стандартларга мувофиқ клиник ташхиссиз тўғри тиббий-генетик маслаҳат бериб бўлмайди. Албатта, ташхисни анъанавий маънода, яъни касалликнинг клиник моҳиятини тавсифлаш сифатида тушуниш лозим, шунингдек, у ирсийланиш турини аниқ белгилашни ҳам ўз ичига олади. Маслаҳат олувчиларга хавф даражаси қандай эканлиги ва унинг аҳамияти ҳақида маълумот бериш зарур. Кўплаб шифокорлар тиббий башоратни эҳтимоллик назарияси ёрдамида ифодалашда ноўйғун ҳолат борлигини ўйлашади. Генетик учун хавф ҳақидаги оддий маълумотни етказиш етарли эмас; уни шундай шакллантириши керакки, маслаҳат олувчида хавфга нисбатан муносабат шакллана олсин. Бу жуда нозик масала, чунки бу ерда рухсат этилган таъсир чегарасидан ошиб кетиш осон. Маслаҳат олувчиларнинг хатти-ҳаракатларини, агар уларнинг соғлом фикр юритиш қобилиятига шубҳа қилиш ёки жиддий ақлий заифликка эга эканлиги ҳақида етарли асослар бўлмаса, йўналтирмаслик керак. Ота-оналарнинг келажақдаги

фарзандларига оид қарорлари кўп омилларга боғлиқ. Улар маслаҳат пайтида айтилганларни тушунишлари ёки тушунмасликлари мумкин; хавфни англаб, унга тайёр бўлишлари мумкин; уларнинг қарорлари шахсий афзалликлардан кўра кўпроқ ахлоқий мулоҳазаларга асосланиши мумкин. Генетик маслаҳатнинг умумий таъсирини аниқлаш учун ишончли маълумот тўплашнинг маълум бир усули бўлиши керак. Генетикнинг қўлига тасодифан тушиб қолган маълумотларни таҳлил қилиш етарли эмас. Кузатувлар тизими маълумотлар тўлиқлигига онгли эътибор қаратишни таъминлаши лозим. Агар маълумотлар фақат клиникага ташриф буюрган беморларнинг танланмаган гуруҳидан тўпланса, унда пробанддан кейин фарзанд кўрган ва кейинчалик генетик муаммоларга дуч келган одамлар ҳақидаги маълумотлар кўпроқ учрайди. Бошқа фарзанд кўрмаган одамлар, хавф остидаги бўлиб ҳеч қачон фарзанд кўрмаган эр-хотинлар ёки фарзандлари бор, аммо барчаси тасодифан соғлом бўлган одамлар бундай тасодифий танловда аниқланмаслиги мумкин. Касалликлар натижасида юзага келадиган генетик юкка генетик маслаҳатнинг таъсирини муҳокама қилишда мосланиш қобилятининг аҳамияти эътибордан четда қолиши мумкин. Даволаш усуллари генотипларнинг мосланиш қобилятини ўзгартиради, шунинг учун бу натижанинг афзалликлари ва камчиликлари қандай бўлиши номаълумлигича қолади.

Тиббий генетик ҳаёт тсиқлининг тўрт босқичида ўз аралашуви билан генетик юкламанинг тақсимланишига таъсир кўрсатиши мумкин: никоҳдан олдин, ҳомиладорликдан олдин, ҳомиладорлик пайтида ёки ҳомиладорликдан кейин. Оилада ирсий касалликлар бўлмаса ҳам, келажакдаги ота-оналарнинг никоҳдан олдин генетик маслаҳат сўрашлари камдан-кам учрайдиган ҳолат эканлиги маълум. Баъзи касалликларни ташхисловчи шифокорлар, гарчи енгил шаклда бўлса-да, гетерозиготаларда намоён бўладиган ва гомозиготаларда оғир кечадиган касалликлар учун икки гетерозиготали шахсларнинг никоҳини рағбатлантирмаслик мақсадида фаол чоралар кўрадилар.

Шубҳасиз, ҳозирги билим даражасида авлод генотипини никоҳдан олдинги маслаҳат беришдаги каби назорат қилиш имконияти йўқ. Бундай ҳолда ягона механизм улар эга бўладиган фарзандлар сонини аниқлашдир. Таъкидлаш жоизки, биринчидан, доминант касалликлар генетик баҳолашда ҳеч қандай муаммо туғдирмайди, шунинг учун ҳар қандай қарор оқибатларни тўлиқ англаган ҳолда қабул қилинади. Иккинчидан, Х-хромосомага боғлиқ рецессив касалликлар учун, айниқса ўлимга олиб келадиган касалликларда, янги мутация эҳтимолини доимо ёдда тутиш керак, шу сабабли ташувчилик ҳолати кам учрайди. Ушбу касалликларга қайта алоқа механизмларининг таъсирини умумлаштириш мумкин.

1. Доминант белгиларга эга бўлган шахслар касал фарзандлар кўриш хавфи юқори эканлигини билишади, шунинг учун ҳеч қандай қайта алоқага эҳтиёж йўқ.
2. Х-хромосога боғликрецессив касалликларга чалинган эркаклар касал фарзанд кўрмаслигини билишади, аммо уларнинг барча қизлари ташувчи бўлади ва уларнинг неваралари орасида касаллар кўпроқ туғилиши эҳтимоли юқори бўлади.
3. Аутосом-рецессив касалликларга келсак, агар ота-оналарнинг генотиплари бола туғилишидан олдин маълум бўлса, таъсир кўп жиҳатдан доминант касалликлардаги каби бўлади.
4. Ташувчилик ҳолатини ўртача аниқлик билан ҳам аниқлаш имконсиз бўлган ҳолларда, уни фақат биринчи касал фарзанд туғилгандан кейингина аниқлаш мумкин. Албатта, бу ҳолат ота-оналарнинг генотипларини аниқ белгиламайди: ота-оналардан бири ташувчи бўлиши, иккинчиси эса гаметасида янги мутацияни олиб юриши мумкин. Агар фенотипик жиҳатдан нормал фарзандлар бўлса, бу тушунтириш кўпроқ эҳтимоллидир. Аутосом-рецессив касалликлар учун ҳар қандай оқилона вазиятда ота-онанинг иккаласи ҳам ташувчи эканлигига тўлиқ ишонч ҳосил қилиш мумкин. Шунда улар кейинги фарзанд кўришни давом эттирсалар, нафақат боланинг касал бўлиши, балки ташувчи бўлиши хавфини ҳам туғдиришларини тушунишлари керак. Бундай никоҳдан туғилган тўрт фарзанднинг фақат биттаси соғлом бўлади.
5. Рецессив касалликларда "тескари алоқа" касалликнинг кеч бошланиши туфайли кечикиши мумкин.
6. Иккинчи касал боланинг туғилиши, шубҳасиз, ота-оналарнинг гетерозиготалик ҳолати ва шу сабабли ҳар қандай келажақдаги фарзандлар билан боғлиқ хавф ҳақида гапиради.

Масалан, ихтиоз каби кенг тарқалган касалликни оладиган бўлсак, у оддий, Х-хромосомага боғлиқ рецессив ва Х-хромосомага боғлиқ доминант шаклда кечади. Оддий ихтиоз аутосом-доминант тарзда ирсийланади ва эрта болалик даврида намоён бўлади. Х-хромосомага боғлиқ рецессив ирсийланадиган ихтиоз туғилиш пайтидан бошлаб мавжуд бўлиши мумкин. Тўлиқ клиник манзара фақат ўғил болаларда кузатилади. Бундан ташқари, шохланиш касалликларининг гетероген гуруҳини ташкил этувчи ихтиозсимон дерматозлар (буллёз бўлмаган ихтиозсимон эритродермия, пластинкасимон ихтиоз, буллёз ихтиозсимон эритродермия, игнасимон ихтиоз, Шегрен-Ларсен синдроми, Рефсум синдроми ва бошқалар) ажратиб кўрсатилади.

Кўпинча қайд этиладиган генодерматозлардан яна бири ирсий пуфакча (туғма буллёз эпидермолиз) ҳисобланади. У терининг яллиғланишсиз касалликларининг катта гуруҳини ўз ичига олиб, 20 дан ортиқ клиник вариантларга эга. Бу касаллик тери ва шиллиқ қаватларнинг, асосан енгил механик шикастланиш жойларида, пуфакчалар ривожланишига мойиллиги билан тавсифланади. Клиник хусусиятлари ва зарарланиш ўчоқларининг ултраструктураси асосида касалликнинг барча маълум шакллари уч гуруҳга бўлинади: эпидермолитик (оддий буллёз эпидермолиз), чегаравий (чегаравий буллёз эпидермолиз) ва дермолитик (дистрофик буллёз эпидермолиз). Таъкидлаш жоизки, оддий буллёз эпидермолиз аутосом-доминант тарзда наслдан-наслга ўтади, аутосом-рецессив юкиш тури ҳам кузатилиши мумкин. Кокейн-Турен дистрофик варианты аутосом-доминант тарзда, Галлопо-Сименс дистрофик буллёз эпидермолиз варианты эса аутосом-рецессив тарзда наслдан-наслга ўтади.

Генодерматозларнинг барча ҳолатларида клиник кўринишларни тўғри баҳолаш, кўшимча текширувлар ўтказиш зарур. Бунга, масалан, фетобиопсияда ярим десмосомаларнинг гипоплазияси ёки йўқлигини аниқлаш орқали ҳомилада чегаравий ва рецессив дистрофик буллёз эпидермолизнинг пренатал ташхиси киради. Галлопо-Сименс вариантыни аниқлаш учун эса коллагеннинг VII турдаги мутацияси текширилади.

Шундай қилиб, тиббий-генетик маслаҳат муҳим тиббий-ижтимоий аҳамиятга эга, чунки у турли хил ирсий касалликларнинг ривожланишини башорат қилиш ва оилавий ҳолатни режалаштириш имконини беради. Бундай маслаҳатларнинг ўз вақтида ўтказилиши генодерматозларнинг пайдо бўлишига қарши профилактик чора-тадбирларни амалга ошириш имконини беради.

ХУЛОСА

Инсоннинг кенг тарқалган касалликларининг аксарияти кўп омилли патологиялар тоифасига киради. Уларнинг ривожланиши атроф-муҳитнинг ноқулай омиллари ва генетик мойилликларнинг биргаликдаги таъсири билан боғлиқ. Ирсий касалликларда патологиянинг такрорий пайдо бўлиш ҳолатлари умумий аҳолига қараганда қариндошлар орасида кўпроқ учрайди [Гинтер Э.К. ва бошқ., 1986; Албанова В.И. ва бошқ., 1995; Бочков Н.П., 1997; Мордовцев В.Н. ва бошқ., 2004].

Сўнгги йилларда шифокорларнинг генетиканинг турли жиҳатларига қизиқиши сезиларли даражада ошди. Бу ушбу соҳадаги улкан ютуқлар билан боғлиқ. Булар қаторига генетик кодни очиш, одам кариотипида хромосомалар сонини аниқлаш, жинсий хроматинни кашф этиш ва бошқалар киради [Бочков Н.П., 1997]. Ушбу кашфиётлар хромосома ва молекуляр касалликларнинг янги тушунчасини шакллантириш, шунингдек, бир қатор нозологик шаклларнинг этиологиясини генетик нуқтаи назардан ишончли тушунтириш имконини

берди. Генетика аниқ фанга айланиб, тиббиёт учун назарий ва амалий асос яратди. Бу эса генетик усулларни клиник амалиётга кенг жорий этишнинг муҳимлигини таъкидлади.

Шуни таъкидлаш жоизки, генетикага бўлган қизиқишнинг ортиши нафақат унинг ҳаёт асосларини ўрганувчи фан сифатидаги фундаментал аҳамияти, балки ирсий касалликлар сонининг кўпайиши билан ҳам боғлиқ. Бу ҳолат патологик генларнинг тарқалиши, янги мутацияларнинг пайдо бўлиши, атроф-муҳитнинг ноқулай шароитлари таъсири, шу жумладан табиий радиация даражасининг ошиши каби омилларга боғлиқ [Бочков Н.П., 1997].

Генетика назарий ва клиник тиббиётнинг ривожланишига тобора кучли таъсир кўрсатмоқда. Ишонч билан айтиш мумкинки, онкология, трансплантология, геронтология ва бошқа тиббий йўналишлардаги муаммоларни фақат генетик асосда ҳал этиш мумкин.

Мутация ДНК ёки хромосома тузилишининг ўзгаришини англатади. У нуқтавий бўлиши ва оксил молекуласининг шикастланиши натижасида юзага келиши мумкин. Мутацияларни келтириб чиқарувчи омиллар мутагенлар деб аталади. Буларга кимёвий моддалар, физик таъсирлар, радиация, вируслар, шунингдек, ота-оналарнинг ёши ҳам киради. Масалан, Реклингхаузен касаллиги шулар жумласидандир.

Биокимёвий генетика метаболик касалликларнинг ривожланишида ҳал қилувчи роль ўйнайди. Бу касалликлар оксиллар тузилишининг ўзгариши (масалан, Марфан синдроми), қон плазмасида оксилларнинг тўпланиши (липопротеинлар, гемоглобин) ёки айрим ферментларнинг фаоллиги етарли даражада бўлмаслиги (альбинизм, фенилкетонурия) билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Ирсий касалликлар нуқсонли геннинг ўтиши натижасида юзага келиб, моноген, полIgЕн ва хромосом касалликларга бўлинади. Моноген касалликлар битта гендаги мутация туфайли келиб чиқади ва аутосом-доминант, аутосом-рецессив, Х-хромосомага боғлиқ доминант ёки Х-хромосомага боғлиқ рецессив тарзда ирсийланади [Мордовцев В.Н. ва бошқ., 1995; Суворова К.Н. ва бошқ., 1990; Талникова Е.Е. ва бошқ., 2016; Дигиованна Ж.Ж. ва бошқ., 2003].

Ирсий касалликларни аниқлашнинг биринчи ва муҳим босқичи беморнинг генетик харитаси ёки шажарасини тузишдир. Аутосом-доминант ирсийланишда касаллик ҳар бир авлодда намоён бўлиб, ҳам эркакларга, ҳам аёлларга ўтади. Бундай касалликларга, масалан, қора акантоз, фолликуляр кератоз ва ўзгарувчан эритрокератодермия киради. Аутосом-рецессив ирсийланишда ота-онанинг иккаласи ҳам патологик ген ташувчиси бўлади, бироқ клиник жиҳатдан соғлом кўринади. Бундай ҳолатларда фарзандларнинг 25 фоизида касаллик юзага чиқади. Патологиянинг ривожланиш хавфи кариндошлар ўртасидаги никоНЛАрда сезиларли даражада ошади, бу ҳол

энтеропатик акродерматит, буллёз эпидермолизнинг дистрофик шакли ва Хартнуп касаллигида кузатилади.

Х-хромосага богликрецессив ирсийланишда касаллик асосан эркакларда намоён бўлади, аёллар эса ген ташувчиси ҳисобланади. Масалан, Х-хромосомага боглик ихтиёз билан оғриган бемор патологик генни қизларининг ярмига ўтказади, улар ташувчига айланади, аммо ўғилларига ўтказмайди. Ташувчи аёллар эса генни ўғилларининг ярмига ўтказади, уларда касаллик ривожланади, ва қизларининг ярмига ўтказади, улар ташувчи бўлиб қолади. Бундай патологияларга Андерсон-Фабри ангиокератомаси ва туғма дискератоз мисол бўла олади.

Х-хромосага богликдоминант ирсийланишда касаллик бемор эркакнинг барча қизларига ўтади, лекин ўғилларига умуман ўтмайди. Ташувчи аёллар генни болаларининг ярмига, уларнинг жинсидан қатъи назар, ўтказадилар. Бунга мисол қилиб фолликуляр тиканак кератозини келтириш мумкин.

Генодерматозлар бир ёки бир нечта генлардаги мутациялар натижасида келиб чиқадиган тери касалликларини ўз ичига олади. Уларнинг кўпчилиги қадимдан маълум бўлишига қарамай, уларнинг генетик табиати фақат XX аср бошларидан бошлаб фаол ўрганила бошланди. Ушбу соҳадаги сезиларли ютуқ 1960 йилларда ДНК тузилиши, ген табиати ва оксил синтези механизми кашф этилганда юз берди [Келселл Д.П. ва бошқ., 2005; Ҳорз А. ва бошқ., 2016; McLean W.Ҳ. ва бошқ., 2016]. Ушбу кашфиётлар 1500 дан ортиқ ирсий касалликларга масъул генларни аниқлашга олиб келди, бу эса уларнинг кўпчилигини, шу жумладан тери патологияларини этиопатогенетик даволаш усуллари ишлаб чиқиш имконини берди.

Ушбу даврда ўтказилган популяцион тадқиқотлар турли популяцияларда патологик генларнинг учраш частотасини аниқроқ тушунишга ёрдам берди. Клиник кўринишлар, уларнинг ўзгарувчанлиги ва генетик мойилликни ўрганиш ҳозирги кунда ҳам долзарблигини йўқотмаган, чунки генетик ўзгаришлар кўпинча тери белгилари орқали намоён бўлади [Мордовцев В.Н. ва бошқ., 1995].

Терининг ирсий касалликлари бўйича биринчи қўлланма Коккейннинг (1933) асари ҳисобланади, гарчи 1928 йилда Харковда Э.Э. Строгованинг "Ирсий ва тери касалликлари" асари нашр этилган бўлса-да. McKusickнинг "Одамнинг мендел ирсияти: аутосом-доминант, аутосом-рецессив ва Х-хромосомага боглик фенотиплар каталоги" китоби классик асар саналади, унда ирсий дерматозлар ҳам келтирилган.

Генетик таҳлил усуллари дерматология учун алоҳида аҳамиятга эга, чунки кўплаб ирсий тери касалликлари ва синдромлари мавжуд. Масалан, ирсий кератозлар таснифи 100 дан ортиқ нозологик шакллари ўз ичига олади, улар орасида Левандовский-Лютс эпидермодисплазияси, Гопф акрокератози, Нейбергер акрокератомаси ва бошқалар бор.

Узоқ вақт давомида ирсий касалликларнинг генетик тадқиқотлари зиддиятли қарашлар билан кузатиб келинган. Айрим шифокорлар бундай тадқиқотларни фақат яққол генетик патологияларни ўрганишда асосли деб ҳисоблаган бўлса, бошқалари эса ситогенетик текширувлар баъзи маълум ирсий касалликларда хромосома аномалияларини аниқлай олмагани сабабли уларни кам маълумотли деб билишган. Бироқ, кариотипни ўрганиш, эгизакларни текшириш ва Популяцион таҳлиллар каби замонавий усуллар кўплаб терининг ирсий касалликларининг наслдан-наслга ўтиш қонуниятлари ва келиб чиқиш сабабларини аниқлашда ёрдам бермоқда [Окулисз Ж.Ф. ва бошқ., 2001; Ожи В. ва бошқ.].

Маълумки, туғма дисплазияларнинг сабаби кўплаб омиллар - юқумли касалликлар, алкоголизм, радиация, заҳарланиш, шу жумладан доридармонлар билан заҳарланиш бўлиши мумкин. Бироқ, бу дисплазиялар ҳар доим ҳам ирсий бўлавермайди. Бу бир қатор омилларга боғлиқ: бундай ўзгаришларнинг ҳаётга мос келмаслиги, баъзи дисплазияларда насл қолдириш қобилиятининг йўқлиги. Дисплазияларнинг ирсий хусусиятини аниқлаш уларнинг келиб чиқишини белгилайди ва туғма, аммо ирсий бўлмаган ўхшаш ўзгаришлардан фарқлаш имконини беради. Бунинг ёрқин мисоли туғма захм бўлиб, унда эгарсимон бурун, тишлар аномалияси, баланд "готик" танглай, кулоқ супрасининг шакл бузилиши ва бошқалар кузатилиши мумкин. Худди шундай ўзгаришлар ирсий Минковски-Шоффар синдромида ҳам кузатилиши мумкин. Ушбу касалликлар ўртасидаги қиёсий таҳлис, агар мазкур синдромга хос бўлган ва захмга хос бўлмаган ирсий сабабларни аниқлаш мумкин бўлса, анча осонлашади.

Таъкидлаш жоизки, у ёки бу дерматоз ёки унинг вариантынинг ирсий ёки ирсий бўлмаган тери касалликлари гуруҳидаги аниқ ўрни генетик тадқиқотлар орқали аниқланади. Масалан, ихтиознинг генетик таснифини 1965 йилдаёқ Уэллс ва Керр ишлаб чиққан бўлиб, улар ихтиознинг Х-хромосома билан боғлиқ шакллари, доминант ҳолда наслдан-наслга ўтувчи шакллари ва аутосом-рецессив тарзда наслдан-наслга ўтувчи шакллари ажратиб кўрсатишган. Ушбу мисоллар шуни кўрсатадики, ҳатто яхши маълум бўлган дерматозларга генетик нуқтаи назардан ёндашиш уларнинг нозологиядаги ўрнини аниқроқ белгилаш имконини беради [Шибата А. ва бошқ., 2015; Сукало А.В. ва бошқ., 2011; Пинкова Б. ва бошқ., 2020].

Француз дерматологи Дебре шундай ёзган эди: "Тиббий генетиканинг дастлабки вазифаларидан бири ирсий патологиянинг панорамасини яратишдир. Ирсият билан боғлиқ ривожланиш нуқсонлари ва камчиликларни аниқ тасвирлаш ҳамда уларни тасодифий касалликлар

натижасида юзага келган ҳолатлардан ажратиш - бу биринчи босқични ташкил этади." Шу муносабат билан клиник дерматология учун нафақат янги ирсий дерматозлар ва тери шикастланиши синдромларини ўрганиш, балки маълум ва клиник жиҳатдан яхши ўрганилган тери касалликларининг оилавий ҳолатларини тавсифлаш ҳам муҳим аҳамиятга эга. Янги ирсий дерматозлар орасида бир оиланинг икки авлодида 8 аъзосида кузатилган оилавий тери гипопигментациясини алоҳида таъкидлаш лозим [Wiary ва Бехлен, 1965]. Ушбу касалликнинг бир неча авлодда қариндошлар орасида учраши унинг ирсий хусусиятга эга эканлигининг муҳим белгисидир.

Шу муносабат билан бемордан нафақат тўғридан-тўғри қариндошлари, балки ён томондан қариндошлари ҳақида ҳам имкон қадар батафсил сўраб-суриштириб, оилавий анамнезни синчковлик билан тўплаш лозим. Бизнинг тажрибамиз шуни кўрсатадики, касаллик тарихларида (ҳам амбулатор, ҳам стационар) тез-тез учрайдиган "ирсият оғирлашмаган" ибораси ҳақиқий ҳолатни акс эттиришдан кўра, кўпроқ расмий жавоб сифатида ишлатилади. Шубҳасиз, нафақат беморни сўраб-суриштириш, балки унинг қариндошларини кўрикдан ўтказиш ҳам энг мақбул усул ҳисобланади. Бу борада Р.С.Бабаянсинг маълумотлари эътиборга молик бўлиб, у Турен поликератози билан оғриган беморни тасвирлаб берган ва шунга ўхшаш касаллик ушбу оиланинг 35 аъзосидан 15 тасида уч авлод давомида аниқланган.

Ирсий касалликнинг ғоят муҳим хусусияти унинг барқарорлиги ҳисобланади. Бу барқарорлик нафақат касалликнинг авлоддан-авлодга ўтишини таъминловчи генларга, балки ўз-ўзидан йўқолишга моил бўлмаган клиник белгиларга ҳам тааллуқлидир. Бироқ, бу барқарорлик турли ички ва ташқи омиллар таъсирида касаллик кечишининг оғирлашишини истисно этмайди. Шу нуқтаи назардан Пейтс-Эгерс-Турен синдроми характерли бўлиб, у клиник жиҳатдан оғиз атрофида, лабларнинг қизил ҳошиясида ва оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватларида турли шакл ва ўлчамдаги кўплаб пигментли доғлар, шунингдек ошқозон-ичак тракти полипоз билан намоён бўлади. Барча таърифланган аломатлар барқарор ҳисобланади, бироқ қўзғатувчи омиллар таъсирида хавфсиз полипоз ўсмага айланиши мумкин.

Левер пемфигоиди, буллёз эпидермолиз ва оддий пуфакчали касалликларида тошма элементлари морфологик жиҳатдан жуда ўхшаш бўлса-да, бу касалликларнинг кечиши ва прогнози кескин фарқланади. Дастлабки кўринишда буллёз эпидермолизда тошмалар пемфигусга қараганда оғирроқ туюлади, чунки улар терининг озгина шикастланишида ҳам пайдо бўлади, бу ҳолат пемфигусда кузатилмайди. Бироқ, буллёз эпидермолизнинг кечиши, айниқса доминантлик билан ирсийланадиган турида, тизимли кортикостероид

даволанишига қарамасдан, пемфигуснинг кечишига нисбатан анча яхши прогнозга эга.

Кафтларнинг гиперкератотик экземаси - орттирилган касаллик бўлиб, кўплаб ирсий кафт-товон кератодермияларига клиник жиҳатдан ўхшашлиги сабабли уларни бир-биридан ажратиш қийин. Аммо кератодермиянинг ирсий хусусиятини билиш тўғри ташхис қўйиш ва оптимал даволаш усулини белгилаш имконини беради [Smith F., 2003; Katugampola P.П. ва бошқ., 2006; McClean W.Х. ва бошқ., 2016]. Экземаларда самарали бўлган экземага қарши воситалар ирсий кафт-товон кератодермияларида натижа бермайди. Бу касалликлар гуруҳига қуйидагилар киради: Меледа ороли касаллиги, Папиллон-Лефевре кератодермияси, Ричнер-Ҳанхарт синдроми, Брунауэр синдроми, Фишер синдроми, Волавсек синдроми ва бошқалар. Доминантлик билан ирсийланувчи ихтиёзга қараганда оғирроқ кечадиган рецессив ирсийланувчи ихтиёзни даволаш учун А витаминининг юқори дозалари талаб этилади. Юқоридагиларнинг барчаси дерматологлар кўплаб тери касалликларида муҳим аҳамиятга эга бўлган турли генетик омиллар ҳақида билимга эга бўлишлари зарурлигини кўрсатади [Мордовцев В.Н. ва бошқ., 2004; Vahlquist A. ва бошқ., 2008; Василева Т.А. ва бошқ., 2023].

Энг содда бажарилиши клиник-генеалогик усул бўлиб, у пробанддан (беморнинг ўзидан) бошлаб махсус шажаралар тузишга асосланади. Шажара тузиш инсон генетик тадқиқотларининг етакчи усули ҳисобланади. Шажара қанчалик тўлиқ ва ишончли бўлса, турли авлодларда қанча кўп авлод ва оила аъзоларини қамраб олса, маълум бир белги ёки касалликнинг ирсийланиш хусусияти ҳақида шунчалик аниқ тасаввур ҳосил бўлади. Айнан яхши ва узок вақт кузатилган шажаралар туфайли олимлар Реклингаузен касаллиги, ихтиоз, буллёз эпидермолиз каби касалликларнинг ирсийланиш хусусиятини аниқлашга муваффақ бўлдилар.

Клиник-генеалогик усул одамлар ўртасидаги қариндошлик алоқаларини график тарзда акс эттирувчи генеалогик дарахт ёки шажарани тузишга асосланади [Суворова К.Н. ва ҳаммуаллифлар, 1990; Мордовцев В.Н. ва ҳаммуаллифлар, 2004]. Бундай таҳлилнинг мақсади тадқиқотчини қизиқтирган белгининг ирсий ёки ирсий бўлмаган хусусиятини ва унинг авлодлар қаторида ирсийланиш турини аниқлашдан иборат. Ирсиятни генеалогик ўрганиш усулининг асосчиси немис тарихчиси О.Лоренс ҳисобланади. У 1898 йилда турли оилавий касалликларнинг келиб чиқиш қонуниятларини ўз ичига олган генеалогия дарслигини нашр этган. Унда генеалогия тарихий билимлар тармоғи сифатида эмас, балки биология, психология, тиббиёт учун бой материал берадиган ва авлодлар алмашинувидаги қонуниятларни ўрнатиш бўйича ўз вазифаларига эга бўлган мустақил фан сифатида кўриб чиқилган.

Усул оила шажарасини тузиш, унинг аъзоларини клиник текшириш ва генеалогик таҳлил ўтказишни ўз ичига олади. Шажара тузишни бошлайдиган шахс - пробанд деб аталади ва у ҳар доим ҳам бемор бўлавермайди. Оила шажараси пробанднинг қариндошларини ўзаро сўроқ қилиш орқали тузилади. Бир горизонтал чизиқда бир авлодга тегишли барча қариндошлар жойлаштирилади. Авлодлар рим рақамлари билан, ҳар бир авлоднинг алоҳида аъзолари эса туғилиш тартибида чапдан ўнгга қараб араб рақамлари билан белгиланади. Шундай қилиб, оиланинг ҳар бир аъзоси битта рим ва битта араб рақамидан иборат ўзига хос рақамга эга бўлади. Маълумотларнинг минимал ҳажми камида уч авлод ҳақидаги маълумотларни камраб олиши лозим. Шажаранинг ҳар бир аъзоси учун қисқа тавсиф тузилади, унда саломатлик белгилари ва ҳолати қисқача баён этилади [Gulzow J. ва бошқалар.,1977; Esperon-Moldes U.S. ва бошқалар., 2019].

Шуни таъкидлаш лозимки, генеалогик таҳлил энг кенг тарқалган, энг оддий ва айти пайтда ўз шажараси ҳамда оиласи тарихига қизиқувчи ҳар бир киши учун мавжуд бўлган юқори ахборотли усул ҳисобланади. У ҳеч қандай моддий харажат ва жиҳозларни талаб этмайди. Пухта тузилган шажарага асосланиб, касалликнинг ирсий ўтиш тури, беморнинг шифокор текшируви ва назоратига муҳтож қариндошлари, жумладан болалари ва келажак авлодининг соғлиғи ҳақида маълум аниқлик билан хулоса чиқариш мумкин. Шажара маълумотлари ташхис усулини танлаш, профилактика чора-тадбирларини ўтказиш ва ўз вақтида тиббий ёрдам кўрсатиш учун асос бўлиб хизмат қилади.

Кейинги усул эгизаклар усули бўлиб, у бир хил ёки турли хил муҳит шароитларида тарбияланаётган моно- ва дизигот эгизакларни клиник текшириш ва таққослашга асосланади. Инсон генетик тадқиқотларининг эгизаклар усулини биринчи марта Ф.Галтон таклиф этган [Бочков Н.П.,1997].

Ситогенетик усул алоҳида шахсларда кариотип ва унинг аномалияларини таҳлил қилиш учун қўлланилади. Жинсий хромосомалар бузилишларини ташхислашда йўналтирувчи тезкор тест сифатида лунждаги эпителий ҳужайраларида жинсий хроматинни текшириш хизмат қилади. Ҳозирги кунда аниқ диплоид хромосомалар тўплами 46 та эканлиги аниқланган бўлиб, уларнинг орасида иккита жинсий хромосома мавжуд (кариологик таҳлил). Аёллар кариотипининг эркалар кариотипидан фарқи шундаки, аёлларда иккита субметасентрик Х-хромосома, эркаларда эса битта Х-хромосома ва битта акросентрик Y-хромосома жинсни белгилайди. Таъкидлаш жоизки, ҳужайра генетик аппаратида турли ички ва ташқи омиллар таъсир кўрсатиши мумкин. Бунда ички омилларни тўғрилаш имконсиз бўлса-да, бир қатор ташқи омилларнинг таъсирини жуда синчковлик билан назорат қилиш мумкин. Бу, аввало, турли дори воситаларига тааллуқлидир.

Биокимёвий ва иммунологик усуллар турли ирсий касалликларда, айниқса моддалар алмашинувининг ирсий касалликларида нуқсонли бўлган органик ва ноорганик бирикмаларнинг турли синфларини таҳлил қилишга асосланган. Одатда, биокимёвий ўзгаришлар касалликнинг клиник белгилари пайдо бўлишидан олдин юзага келади. Биокимёвий ташхис объекти оқсиллар, аминокислоталар, углеводлар, липидлар, шунингдек уларнинг метаболитлари бўлиши мумкин.

Ҳар қандай моноген касалликнинг патогенезида асосий ролни бирламчи биокимёвий нуқсон, яъни мутант ген томонидан кодланадиган оқсил ўйнайди. Бирламчи биокимёвий нуқсонни аниқлаш ва таҳлил қилиш, бирламчи патологик метабolik занжирни белгилаш биокимёвий генетиканинг асосий мақсадлари ҳисобланади. Бу мақсадларга эришиш ирсий касалликларнинг олдини олиш ва даволашнинг патогенетик усуллари ишлаб чиқиш учун асос бўлиб хизмат қилади.

Молекуляр-генетик усул нуклеотид кетма-кетликларини, биринчи навбатда ДНК молекулаларини таҳлил қилишга асосланади. Унинг асосий мақсади мутацияларни ташхислаш, уларнинг ирсий касалликлар билан боғлиқлигини ўрганиш, шунингдек, гетерозигот ва гомозигот мутация ташувчиларини аниқлашдан иборат. Моҳиятига кўра, молекуляр ёки ДНК диагностикаси ирсий касалликларни текширишнинг энг холис усули ҳисобланади. ДНК диагностикасининг афзаллиги ўтказилаётган тадқиқот мақсадларига деярли боғлиқ бўлмаган ягона усуллар тўпламидан фойдаланишдир. Уларнинг энг муҳимлари ДНКни ажратиб олиш, ПЗР, амплификацияланган ДНК электрофорези, рестриксион таҳлил ва ушбу фрагментнинг нуклеотид кетма-кетлигини аниқлаш - секвенирлаш ҳисобланади [Марукиан Н.В. ва бошқ., 2016; Ким М. ва бошқ., 2022].

Мойиллик генларини текшириш маълум бир кўп омилли касаллик ривожланиш хавфи юқори бўлган шахслар гуруҳларини аниқлашга имкон беради. Ҳар қандай касалликка генетик мойилликни клиник белгилар пайдо бўлишидан анча олдин аниқлаш мумкин. Бу эса касаллик ривожланишини самарали олдини олиш ёки унинг намоён бўлиш муддатини кечиктиришга, яъни хавф даражасини камайтиришга қаратилган даволаш-профилактика чораларини ўтказишга имкон яратади. Бундан ташқари, молекуляр-генетик тадқиқотлар турли беморларда энг кўп учрайдиган касалликларнинг келиб чиқиш ва ривожланиш механизмларининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш имконини беради.

Касалликнинг келиб чиқишига фақат замин яратувчи генетик хавф омилларини клиник талқин қилишда жуда эҳтиёткор бўлиш лозим. Комплекс ёндашувдан фойдаланиш зарур: нафақат беморларнинг турли гуруҳлари ўртасида полиморф аллелларнинг тарқалишини таҳлил қилиш, балки дастлабки Популяцион тадқиқотларни ўтказиш, шунингдек, касалликнинг

умумий хавфини ташкил этувчи генетик ва атроф-муҳит хавф омилларининг ўзаро таъсирини ўрганиш керак.

Беморларнинг турли гуруҳларида тасдиқланган ишончли боғлиқликларнинг аксарияти учта асосий хусусият билан тавсифланади:

- алоҳида генетик хавф омилларининг касаллик ривожланиш хавфига қўшган ҳиссаси кичик;
- полиморф аллеллар комбинациялари мавжуд бўлганда, айниқса улар ноқулай муҳит омиллари билан биргаликда келганда, касаллик хавфи ва оғирлигининг сезиларли даражада ошиши;
- турли касалликлар билан боғлиқ бўлган умумий номзод генлар ва полиморф аллелларнинг мавжудлиги, улар қўпинча бир хил беморларда биргаликда учрайди (синтроп касалликлар). Бир вақтнинг ўзида битта беморда камдан-кам учрайдиган дистрофик ёки бир-бирини истисно қилувчи касалликларда эса умумий номзод генларнинг ўзаро қопланиши анча кам даражада кузатилади. Қўшма касалликларнинг ривожланишида умумий генларнинг мавжудлиги ҳақидаги ғояни илк бор ишлаб чиқиш А.С.Сергеев ва В.П.Пузиревларга [1982] тегишлидир.

Касалланиш хавфини баҳолаш имкониятлар нисбати (odds ratio, OR) бирликларида ўлчанади. Ассоциация бўлмаганда OR қиймати 1 га тенг бўлади. OR нинг 1 дан сезиларли даражада юқори бўлиши ўрганилаётган хавф омилларининг касаллик билан ижобий боғлиқлигини кўрсатади. Агар OR қийматлари 1 дан сезиларли даражада паст бўлса, бу омил касалликка нисбатан ҳимоя таъсирини кўрсатади деган маънони англатади. Одатда, OR генетик омилларининг улуши 1,2-1,5 ни ташкил этади. Бироқ, баъзи ҳолларда бу хавфлар юрак-қон томир касалликлари учун чекиш, қонда холестерин миқдорининг ошиши, қон босимининг кўтарилиши, тана вазни индекси каби анъанавий хавф омилларига тенг ёки ҳатто улардан устун бўлиши мумкин. Ҳар қандай алоҳида ген полиморфизми популяциядаги умумий касаллик хавфининг атиги 1-8% ини тушунтиради. Бироқ, бир нечта бундай омилларнинг умумий таъсири умумий генетик хавфнинг ўнлаб фоизларига етиши мумкин. Ген полиморфизмлари ва атроф-муҳит ўзгартирувчи омиллар (ёш, жинс, даволаниш ва бошқалар) ўртасидаги ўзаро таъсир янада муҳимроқ ҳисобланади.

Шундай қилиб, полиморф аллеллар мутантлардан фарқли ўлароқ, патологияга қайтмас мойилликни белгиламайди, аммо бошқа зарарли таъсирларнинг кучини ошириш хусусиятига эга. Ташқи муҳитнинг салбий таъсири генотипнинг иштирокисиз, яъни генетик тузилишнинг ҳеч қандай ўзига хос хусусиятлари бўлмаганда ҳам касалликнинг ривожланишига олиб келиши мумкин [Паркер Ф., 1996; Пигг М. ва бошқ., 1998; Шибата А. ва бошқ., 2015].

Шуни таъкидлаш лозимки, ген полиморфизмининг тиббий жиҳатлари ҳақидаги маълумотлар эндигина диагностик тестларни амалий қўллаш учун қулай шаклга кира бошлади. Бунда мойиллик генлари тўғрисидаги янги билимлар жуда тез суръатда пайдо бўлмоқда. Кўпинча генетик хавф омилларининг касалликка мойиллик билан боғлиқлиги қўшимча ноқулай ташқи таъсирларга дучор бўлган беморлар гуруҳларида аниқланади. Бу таъсирларга чекиш ёки бошқа зарарли одатлар, носоғлом турмуш тарзи, кам ҳаракатлилик, номутаносиб овқатланиш, ёмон экологик вазият ва бошқалар киради.

Генетик боғланишларни таҳлил қилиш ва генетик ассоциацияларни ўрганиш натижасида кўплаб яллиғланиш, аутоиммун ва юқумли касалликларнинг асосий тўқима мослиги комплекси (МНС) генлари ҳолати ёки 6-хромосоманинг қисқа елкасидаги бр21 соҳада жойлашган HLA ҳудуди билан алоқаси аниқланди. Тахминан 3,6 миллион жуфт асосдан иборат классик МНС-комплекс 3 та ҳудудга бўлинади: теломер I синф, III синф ва сентромер II синф. I ва II синф HLA генлари иммун жавобнинг бошланишида муҳим роль ўйнайдиган хужайра юзасидаги оқсилларни кодлайди. Агар антIgЕн хужайра юзасидаги HLA молекуласи билан комплекс ҳосил қилмаса, лимфоцитлар бу антIgЕнга жавоб бера олмайди.

Классик ҳудудга яқин жойда МНС га қариндош генлар гуруҳи жойлашган бўлиб, улар биргаликда кенгайтирилган гистомувофиқлик комплексини ҳосил қилади. I синф HLA-A, -B ва -C генлари барча ядроли хужайралар плазматик мембранасининг ажралмас қисми ҳисобланган оқсилларни кодлайди. II синф HLA-DRD1, -DQA1 ва -DQB1 генлари эса хужайра мембранасининг юзаки оқсилларини кодлайди. МНС генлари, жумладан I синф HLA-A, -B, C ва II синф HLA-DRB1, -DQA1 ва -DQB1 генлари учун жуда катта ўзгарувчанлик ҳосилдир. Шуни таъкидлаш қифояки, HLA-B инсон геномидаги энг полиморф гендир. Серологик жиҳатдан аниқланадиган 100 та HLA типи учун 1300 дан ортиқ аллел аниқланган. I ва II синф генларининг турли локусларидаги HLA аллеллари тўплами HLA-гаплотипни шакллантиради. Турли популяциялар, халқлар ва ирқлар ўртасида аллеллар ва гаплотиплар частотаси бўйича сезиларли фарқлар мавжуд. Бу фарқлар уларнинг этник хусусиятларини шакллантирувчи генетик, атроф-муҳит ва тарихий омиллар ўртасидаги мураккаб муносабатларнинг инъикосидир [Албанова В.И. ва ҳаммуаллифлар, 1995].

Генетик таҳлилнинг яна бир усули дерматоглифика бўлиб, у қафт ва товон териси рельефини ўрганишга асосланган. Бу усулнинг бир қисми - дактилоскопия, яъни бармоқ излари таҳлили, криминалистикада узоқ вақтдан бери қўлланиб келинмоқда. "Дерматоглифика" атамаси икки сўз - derma (тери)

ва glyphe (ўймоқ) дан келиб чиққан ва илмий атама сифатида 1926 йилда Камминс ва Мидло томонидан таклиф этилган. Инсон кафти шартли равишда 13 та майдонга бўлинади, кафтнинг марказий чуқурлиги атрофида 6 та кафт ёстиқчаси жойлашган. Кафтдаги папилляр чизиклар бир, икки, баъзан учта параллел чизиклар оқими кўринишида жойлашади ва улар бир-бирига яқинлашиши мумкин. Папилляр чизикларнинг туташган жойлари трирадиуслар деб аталади. Бармоқлар асосида 4 та трирадиус жойлашган: a, b, c, d, кафтнинг проксимал қисмида эса t трирадиуси мавжуд. Дерматоглифика ривожланишига генларнинг таъсир механизми тўлиқ аниқланмаган бўлса-да, бармоқлар, кафтлар ва тоvonлардаги папилляр чизиклар конфигурацияси генетик назорат остида эканлиги шубҳасиз. Буни X ва Y хромосома генлари билан боғлиқ бўлиши мумкин бўлган бармоқ эгатларининг умумий сонининг камайиш тенденцияси ҳам тасдиқлайди.

Шуни таъкидлаш лозимки, дерматоглифика ёрдамида тери қопламанинг фақат кичик бир қисмининг маълум хусусиятларини аниқлай олсак-да, билимлар тўпланиши билан бир қатор генодерматозларда тери рельефининг ўзгаришини қайси хромосомалар белгилашини аниқлаш имкониятига эга бўламиз. Дерматоглифика ўзгаришларининг генетик асосланганлиги шубҳасиз, бироқ генетик ўзгарувчанликка турли хил атроф-муҳит омиллари таъсир этишини ҳам эътиборга олиш зарур.

Турли популяциялардаги аллеллар ва генотиплар частоталарини, шунингдек, уларнинг динамикасига таъсир этувчи омилларни ўрганадиган Популяцион усул кенг қўлланилади. Ушбу усул эпидемиологик тадқиқотлар ўтказишда алоҳида аҳамият касб этади. Одам популяцияларини генетик жиҳатдан ўрганиш географик ва иқлим шароитларини ҳисобга олмасдан амалга оширилиши мумкин эмас. Айниқса, аҳолининг демографик хусусиятлари, яъни сони, туғилиш ва ўлим кўрсаткичлари, ёш ва ижтимоий таркиби, миллий таркиби, диний мансублиги, турмуш тарзи, овқатланиш хусусиятлари, зарарли одатларнинг мавжудлиги муҳим аҳамиятга эга. Ирсий касалликлар турли популяциялар, этник гуруҳлар ва ирқларда турлича частоталарда учрайди ва бу тегишли мутацияларнинг частоталари ҳамда спектрларидаги фарқлар билан боғлиқ [Гинтер Э.К. ва ҳаммуал., 1986].

Инсоннинг генетик харитасини яратиш тиббий генетиканинг энг муҳим муаммоларидан биридир. Уни ҳал этишдаги қийинчилик, хусусан, инсон генофондининг таркибий ва бошқарувчи генларни ўз ичига олган ўн минглаб генлардан иборат эканлиги билан боғлиқ. Инсондаги генларни хариталашнинг мураккаблиги шубҳасиз, аммо бу муаммони ҳал қилиш тиббий генетика, айниқса дерматогенетика учун ҳам катта аҳамиятга эга. Эҳтимол, терининг алоҳида қисмларининг топик ўхшашлиги ёки фарқини аниқлаш учун одамнинг турли жойларидаги тери қопламасини ўрганиш муҳим босқич бўларди. Тери қопламанинг ўзига хос "физиологик мозаикаси" кенг қўламда

маълум. Масалан, эпидермиснинг шаффоф қатлами (stratum lucidum) фақат қафт ва товон эпидермисидагина мавжуд.

Маълумки, тери қопламанинг айрим қисмлари - чов ва қўлтиқ ости соҳалари, орқа чиқарув тешиги атрофи ва бошқа жойларда кучлироқ физиологик пигментация кузатилади. Бу ўзгаришларни кўз билан ёки оддий микроскопия (дерматоскопия) ёрдамида аниқлаш мумкин. Бироқ, тери тузилишининг "физиологик мозаикаси," унинг морфологик, биокимёвий ва бошқа хусусиятлари ҳақида сўз юритар эканмиз, бу хусусиятларни тери қопламанинг бутун юзаси бўйлаб маҳаллий аниқлашни назарда тутамиз. Чунки бу тадқиқот бошқа, шу жумладан генетик омиллар билан биргаликда айрим дерматозларда тошмаларнинг маълум жойларда пайдо бўлиши ва чизикли жойлашуви каби ҳодисаларни тушунтиришга ёрдам бериши мумкин.

Ирсий касалликларнинг олдини олиш авлоддан-авлодга ўтган касалликларнинг олдини олиш ва янги касалликларнинг пайдо бўлишини бартараф этишдан иборат. Замонавий тиббий генетика даражасида ирсий касалликларнинг олдини олиш тиббий-генетик маслаҳат бериш, сунъий уруғлантириш ва ҳомиладорлик даврида ташхис қўйиш орқали амалга оширилади. Тиббий-генетик маслаҳат истиқболли бўлиши мумкин, яъни бола туғилишидан олдин ўтказилади. Истиқболли маслаҳат насл-насабида ёки уларнинг бирида ирсий касаллик мавжуд бўлган, ёки улар қариндош бўлган, ёхуд зарарли омиллар (нурланиш, захарли моддалар ва ҳоказо) таъсирига учраган, ёки улар (ёки улардан бири) кекса ёшдаги фарзанд кўришни режалаштираётган эр-хотинларга берилади. Истиқболли маслаҳат янада самарали ва истиқболли ҳисобланади, чунки у маълум бир оилада ирсий касалликли бола туғилишининг олдини олиши мумкин. Касал бола туғилгандан сўнг ретроспектив маслаҳат ўтказилади ва ота-оналар кейинги фарзандларида касаллик пайдо бўлиш хавфини ва ундан қандай қочиш кераклигини билишни истайдилар. Ёки ота-онанинг касал қариндошлари бор ва болада ирсий касалликни гумон қилишга асос бўладиган белгилар пайдо бўла бошлаган. Тиббий-генетик маслаҳатнинг вазифалари ташхис қўйиш, касалликнинг ирсийланиш турини аниқлаш ва оилада касаллик хавфи даражасини белгилашдан иборат. Генетик хавф - бу пробанд авлодларида ирсий касалликнинг ривожланиш эҳтимоли. Хавф 5% дан кам бўлса, у паст ҳисобланади ва фарзанд кўришга тўсқинлик қилмайди. Ўртача хавф даражасида (6-20%) фарзанд кўриш бўйича тавсиялар шубҳали бўлиб, ижобий қарор ижтимоий ва тиббий омилларга боғлиқ. Хавф юқори бўлганда (20% дан ортиқ) фарзанд кўриш тавсия этилмайди. Фарзанд кўриш бўйича якуний қарорни маслаҳат олувчи шахс ва унинг оиласи қабул қилади.

Пренатал диагностика - ҳомилани текширишнинг объектив усули бўлиб, у ташхисни аниқлаштириш ва аномал ҳомила аниқланган тақдирда

ҳомиладорликни ўз вақтида тўхтатиш имконини беради. Пренатал диагностика тиббий-генетик маслаҳат беришда муҳим аҳамиятга эга. У оғир моноген ёки хромосома касаллиги билан бола туғилиши эҳтимоли юқори бўлганда, шунингдек ҳомила ривожланишида жиддий аномалия мавжуд бўлганда ўтказилади. Пренатал диагностика ҳомиладор аёл ва унинг оиласининг ёзма розилиги асосида амалга оширилади. Пренатал диагностиканинг инвазив ва ноинвазив усуллари мавжуд. Инвазив усулларга қуйидагилар киради: амниотсентез, хорион биопсияси, ҳомила биопсияси, кордотсентез (киндик қон томирлари орқали қон олиш). Ноинвазив усулларга эса қуйидагилар киради: ультратовуш текшируви, эхокардиография, фетоскопия, маркерларни аниқлаш ва ПЗР диагностикаси [Кеннет Л.Д., 2011; Антон-Лампретт И., 1994; Ёнеда К., 2016].

Гетерозигот ташувчиликни аниқлаш диагностикаси касал фарзанд туғилиши хавфи юқори бўлган оилаларни аниқлаш мақсадида ўтказилади. Гетерозигот ташувчилик кўпинча аутосом-рецессив ва Х-хромосога боглик рецессив патологияларда кузатилади. Бу жараён популяцион-статистик усул (соғлом ва бемор қариндошлар билан маслаҳатлашиш), шунингдек биокимёвий ва молекуляр-генетик усуллар ёрдамида амалга оширилади. Аҳолига тиббий-генетик ёрдам кўрсатиш ва ирсий патологиянинг олдини олишнинг бир шакли сифатида генодерматозлар билан касалланган беморлар ва уларнинг яқин қариндошларини диспансер назоратига олиш қўлланилади.

Ирсий касалликларга чалинган беморлар ҳамдардлик, тушуниш ва маънавий қўллаб-қувватлашга муҳтож. Кўпчилик беморларга махсус турмуш тарзига риоя қилиш тавсия этилади, буни даволаш усули деб ҳисоблаш мумкин. Масалан, буллёз эпидермолиз ва гипереластик тери касаллиги билан оғриган беморлар терини жароҳатлардан асраши, агидротик эктодермал дисплазия билан оғриганлар эса тананинг ҳаддан ташқари қизиб кетишидан сақланиши лозим. Пигментли ксеродерма, порфирия ва альбинизм билан оғриган беморлар қуёш нуридан эҳтиёт бўлишлари керак. Баъзи касалликларда махсус парҳезга риоя қилиш зарур: фенилкетонурияда фенилаланин истеъмолини чеклаш, Хартнуп касаллигида овқатга никотин кислотаси, гомосистинурияда В6 витамини, энтеропатик акродерматитда рух кўшиш. Генодерматозларни даволашда гормонал дори воситалари кенг қўлланилади, масалан, мутсинозларда қалқонсимон без препаратлари ишлатилади. Ген терапиясидан ўринбосар сифатида фойдаланиш истиқболли ҳисобланади, айниқса бу лизосомал тўпланиш касалликларига (Андерсон-Фабри диффуз ангиокератомаси, Гоше касаллиги ва бошқалар) тегишлидир.

Республикада ирсий тери касалликлари (туғма буллёз эпидермолиз, туғма ихтиоз) билан оғриган беморлар билан ишлаш учун "Капалак Болалар" нодавлат нотижорат ташкилоти (ННТ) ташкил этилган. Бу ташкилот туғма буллёз эпидермолиз, туғма ихтиоз ва бошқа генодерматозлар билан

касаланган болалар ва катталарни патронаж қилиш билан шуғулланади. "Капалак болалар" ННТ Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги томонидан 2020 йил 3 январда рўйхатдан ўтказилган.

Ташкилотимизнинг асосий вазифаларидан бири Ўзбекистон Республикасида туғма буллёз эпидермолиз ва туғма ихтиоз каби даволаб бўлмайдиган кам учрайдиган (орфан) генетик касалликлар билан оғриган беморларга тиббий, ижтимоий, ахборот ва хайрия ёрдамлари кўрсатиш тизимини йўлга қўйишдир. 2021 йилдан бошлаб эса бошқа кам учрайдиган генодерматозларга ҳам ёрдам кўрсатилмоқда. Шифокорлар ва нодавлат нотижорат ташкилотимиз томонидан БЕ ва кам учрайдиган генодерматозлар билан касаланган беморларни аниқлаш, шифокорларни ўқитиш, бундай беморларни даволаш ва кузатиб боришни ташкил этиш, уларни боғлов материаллари ва дори-дармонлар билан таъминлаш бўйича чора-тадбирлар давом эттирилмоқда. Туғма буллёз эпидермолиз ва туғма ихтиозни рўйхатга олиш ва Реестрини юритиш ишлари олиб борилмоқда. 2024 йил якунига кўра, туғма буллёз эпидермолиз билан 405 нафар бемор ва туғма ихтиоз билан 2 мингдан ортиқ бемор рўйхатга олинган. ННТ ҳомийлигидаги туғма буллёз эпидермолиз ва туғма ихтиоз билан касаланган беморлар ҳамда уларнинг оилаларига патронаж ва маслаҳат ёрдами кўрсатилмоқда. Республика ва МДХ давлатларининг бошқа тиббиёт муассасаларида турдош мутахассислар маслаҳатлари ўтказилмоқда.

Сўнгги йилларда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази "Капалак болалар" хайрия жамғармаси (Россия) билан ҳамкорликда қуйидаги тадбирларни амалга оширди:

1. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги РИДВваКИАТМ клиникаси негизида Марказий Осиёдаги ягона "Ихтисослаштирилган генодерматозлар бўлими"ни қуриш ва ишга тушириш.
2. Ўзбекистон Республикаси бюджети маблағлари ҳисобидан туғма буллёз эпидермолиз билан оғриган беморлар учун тиббий буюмларнинг давлат хариди рўйхатини тузишда ёрдам бериш ва мазкур боғлов материалларини республиканинг турли ҳудудларида истиқомат қилувчи беморларга етказиб беришни ташкил этиш.
3. "Туғма буллёз эпидермолиз ва туғма ихтиоз билан оғриган беморлар реестри"ни маълумотлар билан тўлдириш, давлат тиббиёт муассасалари билан ҳамкорлик ўрнатиш.

4. Ўзбекистон Республикаси бўйлаб кам учрайдиган генодерматозлар бўйича кенг қамровли тиббий таълим бериш.

5. Орфан генодерматозлар мавзусини оммавий ахборот воситалари ва тиббиёт ҳамжамиятида ёритиш.



45-расм

ЎзР ССВ РИДВваКИАТМ генодерматозлар бўлимининг тантанали очилиш маросими 2021 йил 10 октябрда бўлиб ўтди. ЎзР ССВ РИДВваКИАТМ директори, профессор Сабиров У.Ю. нутқ сўзлади.

Ўзбекистонда Орфан касалликлар дастурини амалга оширишда кўмаклашадиган ҳамкор ташкилотларни кўрсатиш ўринли бўлади:

1. "Санъат, фан ва спорт" хайрия жамғармаси;
2. Россиянинг "Капалак болалар" хайрия жамғармаси;
3. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази;
4. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази;
5. Миллий болалар тиббиёт маркази;
6. Академик В.В. Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий маркази;

7. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази;
8. Республика болалар ижтимоий мослашуви ва реабилитацияси маркази;
9. Ўзбекистон Республикаси Бола ҳуқуқлари бўйича вакили;
10. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги.

Шуни таъкидлаш жоизки, туғма буллёз эпидермолиз ва ихтиоз билан оғриган беморларни даволаш учун махсус ташкилот тузиш ва турли мутахассисликдаги шифокорлар орасида ушбу иш бўйича ҳамфикрларни шакллантириш ва бирлаштириш имконсиз бўлар эди. Бугунги кунда ҳам улар ташкилотимизда профессионал ҳамкорлик қилмоқда ва ҳар куни турли хил генодерматозлар билан оғриган беморларга ёрдам кўрсатмоқда.

8-жадвал

Генодерматозлар билан шуғулланувчи кўп тармоқли шифокорлар жамоаси

1	Рахматов Акрам Баратович	ЎзР РИДВваКИАТМ	Етакчи илмий ходим, профессор
2	Халдарбеков Мадамин Каримжонович	ЎзР РИДВваКИАТМ	Генодерматозлар бўлими мудир
3	Айхўжаева Муборак Баҳромхўжаева	Педиатрия ИТИ	Диетолог-гастроэнтеролог
4	Рахимова Дилафруз Алимжоновна	Педиатрия ИТИ	Педиатр
5	Абдурахмонова Фотима Рихсибаевна	Педиатрия ИТИ	Neonatolog
6	Йўлдошев Ахрор Абдирамон ўғли		Дерматолог
7	Медетова Жанна Сарсенбаевна	Қорақалпоғистон Тери-таносил касалликлари диспансери	Дерматолог
8	Равшанова Диляфруз Тагаевна	Самарқанд ТТД	Дерматолог
9	Солохитдинов Адҳам Қобилжонович	Андижон ТТД	Дерматолог
10	Шамурадов Бахтиёр Неъматович	Навоий ТТД	Дерматолог
11	Самандаров Азамат Камилович	Хоразм ТТД	Дерматолог
12	Хидиров Олимжон Панжиевич	Сурхондарё ТТД	Дерматолог

13.	Ахраров Аброр Акрамович	Фарғона ТТД	Дерматолог
14.	Бердиев Бахтиёр Тўраевич	Қашқадарё ТТД	Дерматолог
15.	Абдурахимов Дилмурод Мирзамахмуд ўғли	Наманган ТТД	Дерматолог
16.	Махмудов Шерзод Хасанович	Тошкент вилояти ТТД	Дерматолог
17.	Сағдуллаев Феруз Тўхтамуродович	Бухоро вилояти ТТД	Дерматолог
18.	Пак Антонина Аликовна	Ўзбекистон, Тошкент	Генетик
19.	Наимова Хуршида Абдунабиевна		Reabilitolog
20.	Махмудова Зулфия Улжаевна	Ўзбекистон, Тошкент	Психолог



46-расм.

Ўзбекистон Республикасида генодерматозлар муаммоси билан шуғулланувчи кўп тармоқли шифокорлар жамоаси (дерматовенерологлар, педиатрлар, неонатологлар, генетиклар ва бошқалар) лойиҳа раҳбари, профессор А.Б. Рахматов бошчилигида.

Бугунги кунда Марказий Осиёда ягона генодерматозлар бўлими ташкил этилган бўлиб, у нафақат Ўзбекистон Республикаси беморларига, балки Яқин хорижнинг бошқа давлатларидан келган беморларга ҳам ёрдам кўрсатиш имкониятига эга. Таъкидлаш жоизки, генодерматозлар бўлимида бальнеотерапия сеансларини ўтказиш учун махсус ваннали физиотерапия

бўлими фаолият юритади: дори-дармонлар физиотерапия ва бальнеотерапия билан биргаликда қўлланилади; ваннага АТОРІСА Gel каби дори воситалари ва махсус геллар қўшилади; ванна қон айланишини яхшилайти ҳамда беморга бўшашиш ва муолажадан завқ олиш имконини беради.



47-расм.

Минераллаштирилган бальнеотерапия

Таркибида мочевина бўлган дори воситалари, махсус геллар қўшилганда, ванналар қаттиқлашган терини мулойимлик билан тозалашга ёрдам беради, шунингдек, тери қичишишини ҳам енгиллаштиради.



48-расм

Комбинацияланган ваннанинг умумий кўриниши

Курук карбонат ангидридли CO₂ ваннаси - сувсиз карбонат ангидрид гази ва буғнинг меъёрланган оқимини таъминлайдиган муолажа. Газ иситилган буғ билан бирга юборилади, бу тери ғовакларини кенгайтириш ва карбонат кислотанинг танага самарали сингишини таъминлаш учун зарур. Сувда карбонат ангидрид эриган ваннадан (газли ванналар - бальнеотерапиянинг бир тури) фарқли ўлароқ, "курук" ваннада бемор намланган газ муҳотида бўлади. Бемор ваннага шундай жойлаштириладики, ташқарида фақат боши қолади, танаси эса махсус плаш билан ёпилади - газ ванна чегарасидан ташқарига чиқмаслиги учун. Бемор оддий ҳаво билан нафас олади, унинг танаси эса 15-20 дақиқа давомида 28-32° гача иситилган карбонат ангидрид гази билан ишлов олади. Шу сабабли муолажанинг бошқа номи - "газ конверти" ёки "газ ўрами". Карбонат кислота юрак ритмини меъёрлаштиради, юрак мушакларининг қисқариш қобилиятини оширади, томирларни кенгайтиради. Натижада барча аъзоларга келадиган қон ҳажми кўпаяди, вена қон айланиши яхшиланади. Курук карбонат ангидридли CO₂ ваннаси капиллярларни кенгайтиради, шу туфайли вена ичига юборилган дорилар шикастланган жойларга тезроқ ва самаралироқ етиб боради. Демак, CO₂ организмнинг барча биокимёвий жараёнларига бевосита таъсир кўрсатади.



49-расм

Генодерматозлар билан оғриган беморларни даволашда бальнеотерапиянинг турли хил усуллари

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Адаскевич В.П. Дерматологияда тизимли ретиноидлар. Маълумотнома. Минск: Светоч. 2005. 188 б.
2. Айвазян А.А. Тикандор ихтиёз (Курт-Маклин тури). Дерматол хабарномаси. 1990;9:64-65.
3. Александрова А.К., Смоляникова В.А., Суколин Г.И. Оддий ихтиёз: муаммога замонавий қараш. Дерматол хабарномаси. 2007;2:13-17.
4. Албанова В.И., Кешилева З.Б., Мордовцев В.Н. Терининг ирсий касалликлари. Олмота. 1995. 544 б.
5. Албанова В.И. Дерматологияда ретинол ва ретиноидлар. Россия тери ва таносил касалликлари журнали. 2000;3:72-77.
6. Албанова В.И., Иванов О.Л., Кубанова А.А., Никулин Н.К. Янги маҳаллий 0,5% ретинол палмитат (Видестим) малҳамининг дерматологик амалиётда қўлланилиши натижалари. Дерматология ахборотномаси. 2001;3:62-65.
7. Антонов А.Г., Арестова Н.Н., Байбарина Э.Н. Неонатология. Миллий қўлланма. Москва. ГЕОТАР-Медиа. 2009. 145-бет. ИСБН: 978-5-9704-1177-3

8. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Тери тўсиқ хусусиятлари ва асосий парвариш: назария ва амалиётдаги инновациялар. Дерматология ахборотномаси. 2010;6:135-139.
9. Аравийская Э.Р., Соколовский Е.В., Цоколов Г.Н. Юз эритемаси, ташхис қўйиш хусусиятлари ва тери парвариши. Клиник дерматология ва венерология. 2003;3:69-73.
10. Базаев В.Т. Кеч ташхис қўйилган ламелляр ихтиёзнинг клиник ҳолати. Клиник дерматология ва венерология. 2016;1:12-14.
11. Базаев В.Т., Себоева М.Б., Саруева М.С. Кеч ташхис қўйилган ламелляр ихтиёзнинг клиник ҳолати. Клиник дерматология ва венерология. 2016;1:12-14.
12. Бакулев А.Л., Платонова А.И. Шохланиш касалликлари. Китобда: Дерматология ва венерология. Саратов. СГМУ нашриёти. 2015. 138-151-бетлар.
13. Бассе Ф.Б., Гребенюк В.Н., Заторская Н.Ф., Пилявская С.О. Рецессив Х-боғлиқ ихтиёз. Клиник дерматология ва венерология. 2019;1:27-30.
14. Беликов А.Н., Албанова В.И., Комлева Л.Ф., Голченко В.А. Арлекин ихтиёзи (Арлекин ҳомиласи): ҳолат тавсифи. Дерматология ахборотномаси. 2012;1:80-83.
15. Беляков Ю.А. Ирсий касалликлар ва синдромларнинг стоматологик кўринишлари. Москва: Медицина. 1993. 254 бет.
16. Бобришев В.А. Туғма ва оддий ихтиоз билан оғриган болаларда дерматографизм ва мейбомий безлари дисфункцияси ўртасидаги ўзаро боғлиқлик. Халқаро иштирокчилик билан талабаларнинг бутун мамлакат илмий форуми тезислари. 2019;2:398.
17. Чақалоқлар ва эмизикли болалар тери касалликлари. Шифокорлар учун қўлланма. /Горланов И.А., Леина Л.М., Милявская И.Р., Заславский Д.В. Санкт-Петербург: Foliant. 2016. 208 б.
18. Бочков Н.П. Клиник генетика. Москва: Медицина. 1997. 672 б.
19. Василченко Т.С., Габдракипова А.А. Туғма ихтиоз. Фан ва таълим хабарномаси. 2020;24:50-52.
20. Волкова Л.В., Бондарев В.П. Туғма ихтиозсимон эритродермия. Патология архиви. 2009;3:35-37.
21. Гараева З.Ш. Ихтиознинг патогенези ва замонавий кечишининг асосий тушунчалари. Амалий тиббиёт. 2013;1-4:17-19.

22. Гаффорова Ф.М., Абдухолиқова З.У., Қаҳҳорова К.А. "Collodion baby" ҳолатида туғилган чақалоқларни клиник кузатиш. Педиатрия. 2016;8:120-122.
23. Гаффорова Ф.М., Алимова Х.А. Туғма ихтиознинг клиник ҳолати. Дерматовенерология ва эстетик тиббиёт. 2016;2:108-110.
24. Клиник амалиётда генетика: Шифокорлар учун қўлланма. /В.Н.Горбунов, М.А.Корженевская, Л.Е.Анисимова. Санкт-Петербург: СпетсЛит. 2015. 329 б.
25. Гинтер Э.К., Будагова К.А., Ревазов А.А. Ўзбекистон аҳолисининг тиббий-генетик ўрганилиши. Генетика. 1986;2:312-321.
26. Дворянкова Е.В., Мелниченко О.О., Красникова В.Н., Корсунская И.М. Ихтиоз. Мутахассис нималарни билиши муҳим. РМЖ. 2019;12:25-30.
27. Дегтярев О.В., Меснянкина О.А., Янчевская Е.Ю., Шашкова А.А. Брок ихтиозсиформ эритродермиясининг клиник кузатуви. Росс тери ва таносил касалликлари журналы. 2015;2:42-44.
28. Клиник амалиётда Фицпатрик дерматологияси: 3 жилдда. /Л.А.Голдсмит, С.И.Катс, Б.А.Жилкрайст. Н.Н.Потекаев, А.Н.Лвов таҳрири остида. Москва: Панфилов нашриёти. 2015. 1168б.
29. Болалар дерматовенерологияси. Дарслик. /Горланов И.А., Заславский Д.В., Милявская И.Р. Москва: ГЕОТАР-Медиа. 2017. 512б.
30. Жонс Р., Вулф К., Сюрмонд Д. Дерматология. Москва. Амалиёт. 2007. 118-130-б.
31. Тери касалликларининг қиёсий ташхиси. /Б.А.Беренбейн, А.А.Студнитсин. Москва: Тиббиёт. 1989. 672б.
32. Дмитриенко С.В. Ихтиоз билан оғриган беморларнинг ижтимоий мослашуви: жинсий, ёш ва ирсий хусусиятлар. Дерматовенерология Косметология Сексопатология. 2015;1-2:105-108.
33. Элкин В.Д., Седова Т.Г., Плотникова Е.В., Кузнетсов И.Д. Игний ихтиоз ёки сўгалсимон эпидермал невус (20 йиллик кузатувнинг ретроспектив таҳлили). Клиник тиббиёт алманахи. 2017;1:62-67.
34. Эфанова Е.Н., Улитина И.В., Иванникова Е.Н., Русак Ю.Э. Чақалоқда "коллоид мева" туридаги туғма ихтиоз. Росс тери ва таносил касалликлари журналы. 2015;6:26-28.
35. Жерносек В.Ф., Ламеко Е.В., Почкайло А.С. Ирсий ихтиоз: таснифи, клиник кўринишлари, ташхиси, даволаш. Ўқув-услубий қўлланма. Минск. 2014 йил.

36. Захарова Е.К., Гетлинг З.М., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. Буллёз туғма ихтиозсимом эритродермия ва игнали ихтиозда эпидермолилик гиперкератоз симптомокомплекси. Дерматология хабарномаси. 2000;5:11-17.
37. Зверёкова Ф.А. Болалар тери касалликлари. Санкт-Петербург. Сотис. 1994. 240 б.
38. Исаева М.С., Абдухамидова З.А., Хусаинов А.А., Дадабаев Р.Д. Туғма ламелляр ихтиоз. Тожикистон тиббиёт фанлари академияси хабарномаси. 2019;1:102-106.
39. Каплунов К.О. Бирламчи иммунитет танқислиги фонида болада туғма оддий ихтиоз ҳолати. Волгоград илмий-тиббий журналы. 2017;2:45-48.
40. Кеннет Л. Жонс. Девид Смит бўйича ирсий синдромлар: Инглиз тилидан таржима. Атлас-маълумотнома. Москва: Практика. 2011.
41. Ким И.К. Жанубий Қозоғистонда ихтиозсимом генодерматозларнинг эпидемиологияси ва клиник кечиш хусусиятлари. //Тиббиёт фанлари номзоди дисс. автореферати. Олмота. 1995. 20 б.
42. Клиник дерматология: Кам учрайдиган ва ноодатий дерматозлар. /А.А. Каламкарян, В.Н. Мордовцев, Л.Я. Трофимова. - Ереван: Аястан. 1989. 567 б.
43. Козлова С.И., Демикова Н.С. Ирсий синдромлар ва тиббий-генетик маслаҳат. Москва: Муаллифлик академияси. 2007. 654 б.
44. Коколина В.Ф., Картелишев А.В., Албанова В.И., Родионова Г.М. Педиатрия амалиётида тизимли ретинолотерапия технологияси. Услубий тавсиялар. Москва. 2007. 44 б.
45. Кондрикинская И.И., Эренбург И.В., Ткачук Е.Н., Тсиганова Т.Н. Ихтиоз даволашда узлукли нормобарик гипоксияни қўллаш. Дерматология хабарномаси. 1993;1:62-63.
46. Корсунская И.М., Тамразова О.Б. Тери кератинизатсияси бузилган болаларга ғамхўрлик қилишда Топиккрем. Росс перинатология ва педиатрия хабарномаси. 2006;2:55-57.
47. Кряжева С.С., Галустян А.А. Х-боғланган рецессив ихтиёз. Тери ва таносил касалликлари журналы. 2010;3:28-31.
48. Кубанова А.А., Акимов В.Г. Тери касалликларининг дифференциал ташхиси ва даволаш. Москва. 2009. 213-217; 248-249-б.
49. Куклин В.Т. Ихтиёз (клиник-генеалогик, морфологик, дерматоглифик, функционал тадқиқотлар, беморларни даволаш ва реабилитация қилиш).

Тиббиёт фанлари доктори (ДСс) диссертацияси автореферати. Москва. 1988. 34 б.

50. Куклин И.А., Бочкарев Ю.М., Кениксфест Ю.В. Ламелляр ихтиёзнинг нодир ҳолати. Дерматология хабарномаси. 2011;2:49-53.

51. Максимов В.Н., Куликов И.В., Семаев С.Э., Максимова Ю.В. Новосибирск аҳолисида оддий ихтиёз билан оғриган беморларда филаггрин генидаги мутациялар. Сибир тиббиёти бюллетени. 2008;1:173-176.

52. Максимов В.Н., Куликов И.В., Семаев С.Э., Максимова Ю.В. Новосибирск аҳолиси ва оддий ихтиёз билан оғриган беморларда филаггрин генидаги мутациялар. Тиббий генетика. 2007;6(8):21-23.

53. Максимов В.Н., Куликов И.В., Семаев С.Э., Максимова Ю.В. Новосибирск аҳолисида оддий ихтиёз билан оғриган беморларда филаггрин генидаги мутациялар. Сибир тиббиёти бюллетени. 2008;1:173-176.

54. Маннанов А.М., Клочкова Т.А. Буллёз эпидермолиз, энтеропатик акродерматит ва ихтиёз билан касалланган болаларнинг клиник ва иммуногенетик хусусиятлари. Педиатрия. 2005;3-4:55-60.

55. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Терининг ирсий касалликлари ва ривожланиш нуқсонлари. Москва. 2004. 415 б.

56. Мордовцев В.Н., Цветкова Г.М. Тери патологияси. Москва: Тиббиёт. 1993. 523 б.

57. Мурашкин Н.Н. Болалар ёшида дерматозларнинг сурункали кечишига сабаб бўлувчи дермал тўсиқ бузилишлари, даволаш ёндашувлари: назарий ва амалий инновациялар. Даволовчи шифокор. 2014; 6:19-33.

58. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Хотко А.А., Князев А.С. Болаларда ихтиёз клиник кечишининг ўзига хос хусусиятлари. Қозон тиббиёт журнали. 2011;92(2):290-292.

59. Мутелевич-Арсланагич Н. Босния ва Гертсеговина худудидаги генодерматозлар. Дерматология ахборотномаси. 1992;4:40-42.

60. Мухтаруллина П.И. Ихтиёзнинг атопик дерматит билан биргаликда кечиши: клиник ҳолат. Тиббий конференция бюллетени. 2018;8(10):465.

61. Ирсиу тери касалликлари ва ривожланиш нуқсонлари. Атлас /В.Н.Мордовцев, В.В.Мордовцева, В.В.Мордовцева. Москва: Фан. 2004. 174 б.

62. Ирсиу тери касалликлари. /В.Н.Мордовцев ва К.Н.Суворова таҳрири остида. Олмота. Қозоғистон. 1995. 544 б.

63. Орловская И.В., Рюмина И.И., Перепелкина А.Э. Туғма ихтиёз. Россия перинатология ва педиатрия ахборотномаси. 2009;6:22-25.
64. Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Разантсева Ж.А. Тери касалликларининг клиник-морфологик таъхиси. Москва. 2004. 43-46 б.
65. Тери патологияси. В.Н.Мордовцев, Г.М.Цветкова таърири остида. Москва: Тиббиёт. 1993. 512 б.
66. Пикуза О.И., Закирова А.М. Инсон саломатлиги ресурсларини сақлашда рухнинг биологик роли ҳақида замонавий қарашлар. Россия педиатрия журнали. 2002;10:39-41.
67. Потоцкий И.И. Ихтиёз. Киэв. Соғлиқни сақлаш. 1981. 207 б.
68. Простякова Э.М., Максимова Ю.В. Оддий ихтиёз. Тиббий генетика. 2005;4(6):255-256.
69. Раҳматов А.Б., Маматкулов Х.Ч., Абдусаматов У.А. Ихтиёзнинг долзарб муаммолари. Дерматовенерология ва эстетик тиббиёт. 2018;4:65-71.
70. Романенко И.М., Кулага В.В., Афонин С.А. Тери ва таносил касалликларини даволаш. Москва. 2006. 649 б.
71. Рижко П.П., Воронцов В.М. Ихтиёзнинг генетик тадқиқоти: беморларнинг ситогенетик хусусиятлари. Украина дерматология, венерология ва косметология журнали. 2010;4:33-38.
72. Рижко П.П., Воронцов В.М., Рошченко Л.В. Ихтиёзнинг генетик тадқиқоти. Дерматовенерология ва эстетик тиббиёт. 2010;1-2:22-24.
73. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С. Клиник дерматология. Москва. 2009. 714-735 б.
74. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Тери ва таносил касалликлари. Шифокорлар учун қўлланма. Москва: Медицина. 1995.
75. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Тери ва таносил касалликлари. Москва: Медицина. 1999. 2-жилд. 664-665 б.
76. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Тери ва таносил касалликлари. Шифокорлар учун қўлланма. Москва. 1999. 2-жилд. 655-669 б.
77. Смирнова Г.И. Болаларда атопик дерматитни маҳаллий даволашнинг замонавий технологиялари. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2003;3:75-82.
78. Соколова Т.В., Карасев Е.А., Миронова В.В., Чекалина Т.Л. Ихтиёз ва ихтиёзсимон эритродермияли беморларда тиш-жағ тизимининг туғма

морфогенетик дисморфогенез вариантлари. Дерматология ахборотномаси. 2007;2:39-42.

79. Суворова К.Н. Генодерматозлар ва тишларнинг зарарланиши. Ўқув қўлланма. Москва: ТСОЛИУВ. 1989. 40 б.

80. Суворова К.Н., Антонев А.А., Гребенников В.А. Терининг генетик асосли патологияси. Ростов н/Д. 1990. 336 б.

81. Суворова К.Н., Тогоэва Л.Т., Гришко Т.Н. Болаларда яллиғланиш ва дескваматив дерматозларда корнеотерапия. Замонавий педиатрия масалалари. 2005;4(6):39-44.

82. Сукало А.В., Жидко Л.Б., Лазар Э.А. Болаларда туғма ихтиёз. Минск: Беларус Фани. 2013.

83. Суколин Г.И. Ирсий дерматозлар клиникаси. Атлас-маълумотнома. Москва; БИНОМ. 2014. 312 б.

84. Тожибоев А.А. Ўзбекистон Фарғона водийсида яшовчи аҳоли орасида ирсий тери касалликларининг эпидемиологияси ва клиник полиморфизми. //Тиббиёт фанлари номзоди диссертацияси автореферати. Москва. 1992. 15 б.

85. Талникова Э.Э. Ламелляр ихтиёз: клиник кузатув. Тиббий Интернет конференциялар бюллетени. (ИССН 2224-6150) 2015. 5-жилд. 5-сон. 5-жилд.

86. Талникова Э.Э., Шерстнева В.Н., Моррисон А.В., Уттс С.Р. Ихтиёз: ирсият масаласига доир (Шарх). Саратов тиббий илмий тадқиқотлар журнаלי. 2016;12(3):513-517.

87. Уайт Г. Дерматология атласи. /О.Л.Иванов ва Н.Г.Кочергин таҳрири остида. Москва. 2009. 52-53 б.

88. Фаражеев З.Г., Амирова И.А., Мирзоев Ю.А., Бобозоров И.З. Ламелляр ихтиёз. Патогенезга замонавий қарашлар. Дипломдан кейинги тиббий таълим хабарномаси. 2009;3-4:4-8.

89. Фицпатрик Т., Жонсон Р., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология (атлас-маълумотнома). Инглиз тилидан таржима. Мак-Гроу-Хилл. Амалиёт. 1999. 96-111 б.

90. Фризин В.В., Куклин В.Т., Валиев В.С. Ихтиёзда тирноқ пластинкаларида микроэлементлар миқдори. Россия тери ва таносил касалликлари журнаלי. 2003;4:28-30.

91. Харитоновна Н.А., Яцик Г.В., Беляева И.А., Кондакова О.Б. Неонатолог амалиётида туғма ихтиоз. Педиатрия. 2014;1:25-32.

92. Хогер П.Г. Болалар дерматологияси. /Немис тилидан таржима. А.А. Кубанова, А.Н. Львов таҳрири остида. Москва. БИНОМ. 2013. 648 б.
93. Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н., Вавилов А.М. Тери касалликларининг патоморфологияси. Москва. 2003. 94-100 б.
94. Шеплягина Л.А., Мальцев С.В., Мухина Ю.Г. Педиатрия амалиётида рух. Ўқув қўлланма. Москва. Медпрактика. 2001. 84 б.
95. Шуцкий И.В. Болалар дерматологияси бўйича маълумотнома. Киев: Соғлиқ. 1988.
96. Эрнандес Э., Марголина Ф., Петрухина А. Терининг липид тўсиғи ва косметик воситалар. Москва: "Косметика ва тиббиёт" нашриёт уйи. 2005, 9-37 б.
97. Абени D, Rotunno R, Diociaiuti A. ва бошқ. Аутосом-рецессив туғма ихтиознинг беморлар ва уларнинг оилаларига таъсири: Италиянинг кўп марказли тадқиқоти. Acta Dermatol Venereol. 2021;101:адв00477
98. Ahmed A, Almohanna H, Григгс J, Тости А. Генетик соч касалликлари: шарҳ. Dermatol Ther. 2019;9(3):421-448.
99. Акияма М. Чақалоқларнинг оғир туғма ихтиёзи. Инт.Ж.Дерматол. 1998;37:722-728.
100. Акияма М. Ихтиознинг янгиланган молекуляр генетикаси ва патогенези. Нагоя Ж.Мед.Сси. 2011;73:79-90.
101. Акияма М., Савамура Д., Шимизу Х. Пуфаксиз туғма ихтиёзсимон эритродерма ва пластинкасимон ихтиознинг клиник спектри. Слин Эхп Дерматол. 2003;28(2):235-240.
102. Акияма М., Такизава Й., Сузуки Й. ТГМ1 генидаги янги 371дела мутацияси классик пластинкасимон ихтиоз фенотипига олиб келади. Брит.Ж.Дерматол. 2003;148:149-153.
103. Акийма М., Sugiyama Y., Sakai K. Garlequin ихтиозида липид ташувчи АБСА12 даги мутациялар. J.Clin.Invest. 2005;115:1777-1784.
104. Alakloby OM, Almuqarrab F, Зсчоске J, Schmuth M. Саудиялик оддий ихтиоз беморлари орасида филаггрин гени вариантлари. BMC Med Genomics. 2023;16:256/
105. Al-Shayxli T, Очс HD. Юқори ИгЕ синдромлари: клиник ва молекуляр хусусиятлари. Immunol Cell Biol. 2019; 97(4):368-378.

106. Anton-Lamprecht I. Эпидермиснинг генетик касалликларини аниқлашда асосий аномалияларнинг ультраструктур идентификацияси. *J.Invest.Dermatol.*1994;103(5):68-78.
107. Au WY, Ma SY, Yeung CK. Туғма ихтиоз гистрикси (тарқалган туғма невус) ва ўткир лимфобластик лейкомияли бемор. *Leuk Lymphoma.* 2003;44:209-212.
108. Avril M, Riley C. Янги туғилган чақалоқларда эпидермолитик ихтиозни бошқариш. *Neonatal Netw.* 2016;35:19-28.
109. Barbati F, Giovannini M, Oranges T, Lodi L. Болаларда Нетертон синдроми: даволаш ва келажак истиқболлари. *Front Pediatr.* 2021;9:645259.
110. Blanchet-Bardon C, Nazzaro V, Rognin C. Оғир кератинизатсия бузилишларини даволашда аситретин. Очик тадқиқот натижалари. *J Amer Acad Dermatol.* 1991;24:982-986.
111. Brown SJ, Relton CL, Liao H, Zhao Y. Филаггрин етишмовчилиги юқори даражада намоён бўлади ва экзема оғирлигининг ошиши билан боғлиқ: 792 нафар мактаб ўқувчисининг проспектив эпидемиологик тадқиқотида тери фенотипининг янада аниқроқ тавсифи. *Брит Ж Дерматол.* 2009;161(4):884-889.
112. Cavenagh A, Chatterjee S, Davies W. X-хромосомага боғлиқ ихтиоз билан боғлиқ генетик мутацияларни ташувчи аёлларда хулқ-атвор ва психиатрик фенотиплар. *PloS One.* 2019;14(2):э0212330.
113. Chen MKY, Фланаган AL, Sebaratnam DF, Gu Y. Кератинизатсиянинг ирсий бузилишлари учун биологик дорилар: тизимли шарҳ. *Australas J Dermatol.* 2024;65(2):185-214.
114. Чулпанова Д.С., Шаймардонова А.А., Понимарев А.С. ва бошқалар. Аутосом-рецессив туғма ихтиоз ва ирсий ихтиознинг бошқа турларини ген терапиясининг замонавий стратегиялари. *Int J Mol Sci.* 2022;23:2506.
115. Clabbers J, ван Oosten H, Боллинг М, Вреэбург М. Туғиш ёшидаги аёлларда ихтиозни даволаш усули сифатида алитретиноин: ҳолат таҳлили ва адабиётлар шарҳи. *Дерматология.* 2024;240:170-177.
116. Тери ва венерология касалликлари. *Тиббиёт.* 2007;1:100-105.
117. Тери ва венерология касалликлари. *Тиббиёт.* 1996;2:239-245.
118. Dev T, Kumar MR, Sethuraman G. Бамбукнинг сочлари билан *ichthyosis linearis circumflexa*: ташхис қўйиш ва бошқаришдаги қийинчиликлар. *BMJ.* 2017. doi:10.1136/bcr-2017-220227.

119. Digiovanna JJ, Mauro T, Milstone LM, Schmuth M. Ихтиоз ва тегишли тери турларини бошқаришда тизимли ретиноидлар. *Dermatol Ther.* 2013;26(1):26-38.
120. Digiovanna J.J., Robinson-Bostom L. Ихтиоз: этиология, ташхис ва бошқариш. *Амер.Ж.Дерматол.* 2003;4(2):81-95.
121. Diociaiuti A, Martinelli D, Nicita F. ва бошқалар. ELOVL4 билан боғлиқ нейроихтиоз билан оғриган икки италиялик бемор: генотипик ва фенотипик спектрни кенгайтириш ҳамда ултраструктуравий тавсифлаш. *Генлар.* 2021;12:343/doi.org./10.3390.
122. Dorf UL, Ржппелхус U, Sommerlund M. Оддий ихтиоз. *Ugeskr Laeger.* 2020;182:B10190611
123. Dreyfus I, Chouquet C, Ezzedine Kh, Henner S. Францияда ирсий ихтиознинг тарқалиши: қайта тутиб олиш усулидан фойдаланган ҳолда ўтказилган тадқиқот. *Orphanet J Rare.* 2014;9:1-10.
124. Furio L, Hovnanian A. Netherton синдроми: терида калликреин ингибитсиясининг бузилиши тери яллиғланиши ва аллергияга олиб келади. *Biol Chem.* 2014;395(9):945-958.
125. Gulzow J, Антон-Lamprecht I. Ichthyosis hystrix gravior typus Rheydt: отологик-дерматологик синдром. *Laringol. Rinol. Otol. (Stuttg).* 1977;56:949-955.
126. Heap J, Judge M, Padmakumar B. Туғилишдан 12 ёшгача бўлган арлекин ихтиози. *BMJ.* 2020;13:e235225.
127. Hernandez-Martin A, Aranequi B, Мартин-Сантиаго А, Гарсиа-Доваи I. Оддий ихтиозни истисно қилган ҳолда, туғма ихтиозни даволаш бўйича клиник синовларнинг тизимли таҳлили. *J Amer Acad Dermatol.* 2013;69(4):544-549.
128. Herz-Ruelas ME, Chavez-Alvarez S, Гарза-Чара IL. Netherton синдроми: клиник ҳолат таҳлили ва адабиётлар шарҳи. Тери кўшимчалари касалликлари. 2021;5:346-350.
129. Ҳо М, Нгуен ХН, Ҳоанг МВ. ва бошқалар. Жануби-Шарқий Осиё ихтиози билан оғриган беморларда тери микробиомаси, яллиғланиш ва ЖАК/СТАТ сигнализациясининг ўзгариши. *Инсон геномикаси.* 2024;18:38.
130. Hotz A, Ожи V, Боуррат Е, Жонса N. Кератинопатик ихтиозда KRT1, KRT2 ва KRT10 мутацияларининг клиник ва генетик спектрини кенгайтириш. *Acta Dermatol Venereol.* 2016;96:473-478.

131. Huang Q, Тиан X, Liang JY, Shao L. Болаларда Нетертон синдроми dupilumab билан самарали даволаниши: ҳолат таҳлили ва адабиётлар шарҳи. *Int J Dermatol*. 2023;62(7):946-949.
132. Fleckman P, Newell BD, ван Steenset MA. Ихтиозларни маҳаллий даволаш. *Дерматол Ther*. 2013;26:16-23.
133. Frascari F, Dreyfus I, Rodriques I. Ирсий ихтиозда D витамини етишмовчилигининг тарқалиши ва хавф омиллари: Франциядаги референс марказда ўтказилган истиқболли кузатув тадқиқоти. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:127-132.
134. Eckl KM, Tidhar R, Тҳиэле Н. Эпидермал серамид синтезининг бузилиши аутосом-рецессив туғма ихтиозни келтириб чиқаради ва серамид атсил занжири узунлигининг аҳамиятини кўрсатади. *J Invest Dermatol*. 2013;133(9):2202-2211.
135. Esperon-Moldes US, Пардо-Сесо J, Монталван-Суарез М. Эквадорнинг изолятсияланган аҳолисида асос солувчи ихтиоз TGM1 с.1187G>А мутациясининг биогеографик келиб чиқиши ва пайдо бўлиш вақти. *Scientific Reports*. 2019;9:7175.
136. Yoneda K. Ирсий ихтиоз: синдромли шакллар. *J Dermatol*. 2016;43(3):252-263.
137. Yan Sh, Wu X, Жианг J. ва бошқалар. Dupilumab Netherton синдроми бўлган болаларда Тх2-воситачилигидаги яллиғланишни бостириш орқали клиник аломатларни яхшилайдди. *Frontiers Immunology*. 2022.1054422.
138. Ишида-Ямамото А., Такаҳаши Х., Иизука Х. Иммуноэлектрон микроскопияси кератинизатсия тадқиқотларида молекулалар ва морфологияни боғлайди. *Eur.Ж.Дерматол*. 2000;10(6):429-435.
139. Joosten M, Clabbers J, Жонта Н, Gostyl E. Ихтиёз касаллигининг молекуляр даволашдаги янги ютуқлар: адабиётлар шарҳи. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):269.
140. Kachkanen K. Оддий ихтиёз. Касалликнинг аутосом доминант ва жинсга боғлиқ шаклларида бемор ва унинг яқин қариндошларини клиник ва гистопатологик ўрганиш. *Acta Dermatol.Venereol*.1969;49(Суппл.62):1-72.
141. Kalyon C, Гокден Y, Демирел Н. ва бошқ. Чанарин-Дорфман синдроми. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(1):105-108.
142. Katugampola RP, Финлай АУ. Кератинизатсия бузилишларида оғиз орқали ретиноид терапияси: 23 нафар беморда бир марказли ретроспектив 25 йиллик тажриба. *Brit J Dermatol*. 2006;154:267-276.

143. Khan R, Arora S, Chang BY. Arlekin чақалоғида чандикли эктропионни бартараф этиш. J APOS. 2009;13(4):415-416.
144. Khek-Chian T, Lefferdink R, Duan K. Туғма ихтиёзда ўзига хос тери микробиом жамоаси. Brit J Dermatol. 2022;187(4):557-570.
145. Kelsell D.P., Norgren E.E., Unsworth H. ABCA12 генидаги мутациялар оғир туғма тери касаллиги - арлекин ихтиёзига сабаб бўлади. Amer J Hum Genet. 2005;76(5):794-803.
146. Kim M, Мичайлов Д, Рангел С. Асосий етим ихтиёз кичик турларининг транскриптомик таҳлили умумий иммунитет ва тўсиқ белгиларини ошкор этади. Сос Инвест Дерматол. 2022;142:2363-2374.
147. Kirchmeier P, Зиммер А, Bouadjar B, Roster B. Бутун-экзом-секвенлаш аутосомал рецессив ирсий ихтиёз билан оғриган беморларда CASP14 генидаги кичик делетсияларни аниқлади. Acta Dermatol Venereol. 2017;97(1):102-104.
148. Kligman AM. Stratum corneumнинг биологияси. Қуйидаги китобда: Montagna W, Lobitz MC. Epidermis. Қуддус-Нью-Ёрк: Academic Press. 1964; 387-433.
149. Koochek A, Чоате КА, Milstone LM. Арлекин ихтиёзи: неонатал бошқарув ва янги ABCA12 мутациясини аниқлаш. Педиатр Дерматол. 2014;31:63-64.
150. Lefferdink R, Рангел SM, Chima M, Ibler E. Катта ёшдаги беморларда туғма ихтиёзнинг турли шаклларида секукинумабга бўлган жавоблар фарқланади. Arch Dermatol Res. 2023;315(2):305-315.
151. Lucker GP, van de Kerkhof PC, van Dijk MR, Steijlen PM. Туғма ихтиёзларга маҳаллий калсипотриолнинг таъсири. Brit J Dermatol, 1994;13(4):546-550.
152. McLean WH. Filaggrin етишмовчилиги — оддий ихтиёздан атопик экземагача ва ундан ташқари. Brit J Dermatol. 2016;178(Суппл2):4-7.
153. Mao-Qiang M, Феинголд CR, Thornfeld CR, Tlias PM. Тери тўсиғини тиклаш учун физиологик липид аралашмаларини оптималлаштириш. J Invest Dermatol. 1996;106:1096-1101.
154. Martin-Garcia C, Godoy E, Сабрера А. Dupilumab билан муваффақиятли даволанган Нетертон синдроми бўлган икки опа-сингил ҳақида ҳисобот ва адабиётлар шарҳи. J Invest Allergol Clin Immunol. 2023;37:3946320231172881.
155. Марукиан Н.В., Чоате К.А. Ихтиёз патогенезини тушунишдаги сўнгги ютуқлар. Ф.Ресерч. 2016;5:1-9.

156. Menke TB, Moschner S, Жоачиммеер Е. Туғма митис ва гравис ихтиёзда туғма эктропион. Офтальмология. 2006;103:410-415.
157. Mevorah B., Frenk E., Pescia G. Бир оилада аутосомал доминант ва Х-хромосомага боғлиқ рецессив вариантларнинг ichthyosis vulgaris хусусиятлари. Clin.Genet. 1978;13:462-470.
158. Migliavacca MP, Fock RA, Almeida H. ва бошқалар. МБТПС2 генининг кам учрайдиган варианты туфайли оғир туғма ихтиоз ва оёқ-қўл нуқсонлари билан кечадиган IFAP синдромининг Бразилия ҳолати. Rev Paul Pediatr. 2023;41:э2022057.
159. Muroz-Bellido FJ, Морено Е, Дрйвила I. Dupilumab: ҳозирги кўрсаткичлар ва рухсат этилмаган қўлланишлар таҳлили. J Invest Allergol Clin Immunol. 2022;32(2):97-115.
160. Neema S, Мукҳержез S, Vasudevan B. Ихтиоз учун оғиз орқали ретиноид терапиясидан кейин D витамини етишмовчилиги. Педиатр Дерматол. 2015;32:151-155.
161. Niculescu L, Ruini C, Сроур J. ва бошқалар. Тазаротен 0,015% крем Дорфман-Чанарин синдромида ихтиозни даволаш учун потенциал маҳаллий восита сифатида. Acta Dermatol Venereol. 2019;99:345-346.
162. Niemi K.M., Канерва Л., Куокканен К. И-тип рецессив туғма ихтиознинг клиник ёруғлик ва электрон микроскопик хусусиятлари. Brit.J.Dermatol.1994;30:626-633.
163. Ohno Y, Nakamichi S, Ohkini A. Тери ўтказувчанлик тўсиғини шакллантириш учун асосий липид бўлган атсилсерамид ишлаб чиқаришда ситохром п450 СЙП4Ф22 нинг муҳим роли. Прос Натл Асад Сси УСА. 2015;112(25):7707-7712.
164. Ожи В., Тадини Г., Акияма М. 2009 йилда Сорезеда қайта кўриб чиқилган номенклатура ва классификация. Ж.Амер. Асад.Дерматол. 2010;63:607-641.
165. Oji V., Трауре Н. Ихтиоз: клиник намоён бўлиши ва амалий даволаш усуллари. Amer J Clin Dermatol. 2009;10(6):351-364.
166. Oji V, Tadini G, Акияма М. Ирсий ихтиозларнинг қайта кўриб чиқилган номенклатураси ва таснифи: 2000 йилда Сорезеда ўтказилган биринчи Ихтиоз Консенсус конференцияси натижалари. J Amer Acad Dermatol. 2010;63(4):607-641.
167. Okulicz J.F., Schwarz R.A. Оддий ихтиоз, ирсий ва орттирилган. Тиббиёт. 2001.

168. Olbrich H, Садик CD, Ludwig RJ, Boch K. Яллиғланишли тери касалликларида дупилумаб: тизимли таҳлил. Биомолекулалар. 2023;14(4):634.
169. Онлайн Мендел ирсияти (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>)
170. Ott H, Гутхманн F, Ludwikowski B. Epidermoliz буллоза ва оғир туғма ихтиозли чақалоқларни интердистциплинар парвариши. Hautarzt. 2015;66:236-244.
171. Ozyurt BM, Onay OS, Эрсой О. Коллодий чақалоқ ҳолатлари серияси: оғиз орқали ретиноид кислотасининг муваффақияти. Turk Pediatri Ars. 2018;53(1):51-56.
172. Palazon-Rico FA, Lloreda-Garcia JM. Ixtioz ҳомила Гоше касаллигининг намоён бўлиши сифатида. Ann Pediatría. 2023;99:360-361.
173. Paller A.S. Ихтиоз учун лаборатория тестлари. Dermatol.Clin.1994;12(1):99-107.
174. Parker F. Умумий аҳамиятга эга тери касалликлари. Китобда: Сесил тиббиёт дарслиги. Мухаррир Ж.С.Беннетт, Ф.Плум. Филадельфия. 1996.
175. Пенабад П., Арелбано П., Бескер Э. Ламелляр ихтиозда филагрининг турли хил ифодаланиш шакллари. Брит.Ж.Дерматол.1998;139:958-964.
176. Peres C, Селлитто S, Nardin C. ва бошқалар. Эркак сичқонларда кератит ихтиоз карлик синдроми моделида антитана генларини кўчириш йўли билан даволаш эпидермал патологияни сезиларли даражада яхшилайдиган. Lancet. 2023;89:1-10.
177. Perry TB, Холброок КА, Hoff MS, Hamilton EF. Туғма буллёз бўлмаган ихтиозсимон эритродермия (ламелларихтиоз)нинг туғилишдан олдинги ташхиси. Prenat Diagn. 1987;7(3):145-155.
178. Pett MA, Gupta D, Tse RW. Арлекин ихтиози: жарроҳлик нуқтаи назари. Педиатр Дерматол. 2016;33:327-332.
179. Pigg M., Gedde-Dahl J., Cox D. Норвегияда ламеллар ихтиоз ва туғма ихтиозсимон эритродермия учун транслутаминаза1 гени мутацияларининг кучли асос эффекти. Amer.J.Хум.Genet.1998;6:589-596.
180. Pinkova B, Бускова Н, Борска R, Fajkusova L. Туғма носиндром ихтиоз турлари. Biomed Pap Med Fac. 2020;164(4):357-365.
181. Pontone M, Giovanini M, Oranges T. Болалар Нетертон синдроми учун биологик даволаш. Фронт Pediatr. 2022;10:1074243.
182. Prado R, Ellis LZ, Gamble R. Коллоид чақалоқ: амалий бошқарувга эътибор қаратган ҳолда янгилаш. J Amer Acad Dermatol. 2013;67:1362-1374.

183. Radner FP, Marrakchi S, Kirchmeir P. Одамларда CERS3 генидаги мутациялар аутосом рецессив туғма ихтиозга сабаб бўлади. *PloS Genet.* 2013;9(6):e10035-36.
184. Rajporai C, Moss C, Mellero J. Арлекин ихтиози: 45 та ҳолатда клиник ва молекуляр топилмаларнинг таҳлили. *Арч Дерматол.* 2011;147(6):681-686.
185. Рамирез МЕ, Ёусеф ВФ, Ромеро РГ, Мартинез ЖМ. Болада сут кислотаси билан тери орқали ўткир захарланиш. *Педиатр Дерматол.* 2006;23(3):282-285.
186. Ричардсон ES, Lee JB, Hyde PH, Richard G. Кератин 1 нинг В2 доменига таъсир қилувчи янги мутация ва катта ўлчамли полиморфизм Curth-Macklin типидagi оғир, тарқалган палмоплантар кератодерма ichthyosis histrix билан оғриган Африка-Америка оиласида. *Ж.Инвест.Дерматол.* 2006;126:79-84.
187. Rizzo W.B., Женкенс С.М., Боучер Р. Нейро-ихтиотик синдромларни аниқлаш ва ташхислаш. *Семин.Неурол.* 2012;32:75-84.
188. Rout DP, Nair A, Gupta A, Kumar P. Эпидермолитик гиперкератоз: клиник янгилаш. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2019;12:333-344.
189. Sarri CA, Roussaki-Schulze A, Василопоулос Й. Нетертон синдроми: генотип-фенотип таҳлили. *Mol Diagn Ther.* 2017;2:137-152.
190. Сато J, Денда М, Наканиши J, Номура J. Холестерин сульфат тери мугуз қаватининг кўчишида иштирок этувчи протеазаларни тўхтатади. *J Invest Dermatol.* 1998;111(2):189-193.
191. Shibata A, Акияма М. Японияда арлекин ихтиози эпидемиологияси, тиббий генетикаси, ташхиси ва даволаниши. *Педиатр Int.* 2015;57:516-522.
192. Sethuraman G, Marwaha R. Hindiston *J Dermatol.* 2016;82(3):249-251.
193. Smith F. Кератин касалликларининг молекуляр генетикаси. *Amer J Clin Dermatol.* 2003;4(5):347-364.
194. Spingler T, Wiechers C, Hoormann M, Каган КО. Ҳомилада арлекин ихтиозинг пренатал ташхиси. *Арч Гйн Обстет.* 2024;309:1651-1653.
195. Субраманиан Н, Нивеан ПД. Ламелляр ихтиоздаги чандикли эктропион учун қўшма тиббий ва жарроҳлик йўли билан даволаш: уч ҳолат таҳлили. *Индиан Ж Опхтҳалмол.* 2020;68(11):15-17.
196. Сукало А.В., Жидко Л.Б., Лазар Э.А. Болаларда туғма ихтиоз. *Мед J.* 2011;2:1-14.

197. Сун Q, Burgren NM, Palle AC. ва бошқ. Ихтиознинг геномик ва фенотипик манзараси: 1000 бола таҳлили. JAMA Dermatol. 2022;158(1):16-25.
198. Сун С., Чен Ё. Педиатрияда Нетертон синдромини упадаситиниб билан даволаш. Муқобил терапиялар. 2025;31(1):266-269.
199. Sybert V.P. Генетик тери касалликлари. Тиббий генетика бўйича Оксфорд монографиялари. №33. Нью-Ёрк. Oxford University Press. 1997.
200. Susmuth K, Траупе Н, Метзе D. Кундалик амалиётда ихтиоз: камёб касалликлар гуруҳини бошқариш. JDDG. 2020. doi:10.1111/ddg.14049.
201. Оилавий тиббиёт рангли атласи. Муҳаррирлар Р.П.Усатине, М.А.Смитх, Ҳ.Чумлей. Москва. Бином. 2012. 507-59-б.
202. Todt I, Hennies HC, Kuster W, Smolle J. Коннексин-26 билан боғлиқ HID/KID синдромида неврологик ва нейро-анатомик ўзгаришлар. Audiol Neurotol. 2006;11:242-248.
203. Traupe H, Fischer J, Ожи V. Ихтиознинг носиндромик турлари - янгиланиш. JDDG. 2014;12:109-121.
204. Травис L, Yang JO, Andersen PK, Skovby F. Кератит-ихтиоз-карлик синдроми ва hidradenit suppurativa. ЖААД. 2023;38:158-162.
205. Vahlquist A., Bygum A., Ганемо А. Ўз-ўзидан яхшиланадиган коллодион ихтиознинг генотипик ва клиник спектри: Скандинавия беморларида ALOX12B, ALOXE3 ва TGM1 мутациялари. Ж Инвест Дерматол. 2010;130(2):438-443.
206. Вахлқуст А., Ганемо А., Витранен М. Туғма ихтиоз: жорий ва янги пайдо бўлаётган терапиялар ҳақида умумий маълумот. Аста Дерм Венеорол. 2008;88(1):4-14.
207. Vahlquist A, Fischer J, Торма Н. Ирсий носиндромик ихтиозлар: патофизиология, таъхис ва даволашдаги янгиликлар. Amer J Clin Dermatol. 2018;19(1):51-66.
208. Vallee B.L., Фалчук К.Н. Рух физиологиясининг биокимёвий асослари. Physiol.Рев.1993;73(1):79-118.
209. Ван Geel M, van Steensel MA, Kuster W, Hennies HC. HID ва KID синдромлари бир хил коннексин 26 мутацияси билан боғлиқ. Брит.Ж.Дерматол. 2002;146:938-942.
210. Василева Т.А., Марахонов А.В., Тебиёва И.С., Кадишев В.В. Шимолий Осетия-Алания республикасида Х-хромосомага боғлиқ ихтиознинг генетик гетерогенлиги, ҳолатлар серияси ҳисоботи. Int J Mol Sci. 2023;24:4515.

211. Victor F., Счаффер J. Lamellyar ихтиоз. *Dermatol Online J.* 2011;4:13-16.
212. Vinayagamani S, Секар S, Thomas B, Касавадас Ch. CEDNIK синдромида нейровизуализация: камёб нейроихтиоз. *Neurology India.* 2022;70(2):816-819.
213. Virtanen M, Gedde-Dahl T, Mork NJ. Эпидермолитик гиперкератоз билан оғриган беморларда фенотипик/генотипик корреляциялар ва ретиноид терапиясининг кератин экспрессиясига таъсири. *Acta Dermatol Venereol.* 2001;81(3):163-170.
214. Wang J, Ю L, Zhang S, Wang C. Netherton синдроми дупилумаб билан муваффақиятли даволаш: ҳолат тавсифи ва адабиётлар шарҳи. *J Dermatol.* 2022;49(1):165-167.
215. Wang WH, Li LF, Zhan Q, Yang CM. Ламберт типига жуда ўхшаш ихтиоз гистриксининг ультраструктуравий хусусиятлари. *Брит Ж Дерматол.* 2007;156:1027-1031.
216. Wellс Р.С., Кеpp С.Б. Инглиз аҳолисида аутосомал доминант ва жинсга боғлиқ ихтиознинг клиник хусусиятлари. *Брит Мед Ж.* 1966;1:947-948.
217. Wells R.S., Кеpp С.В. Ихтиознинг генетик таснифи. *Arch Dermatol.* 1965;92:1-6.
218. Williams M.L., Elais P.M. Аутосомал рецессив ихтиозда гетерогенлиги. Пластинкасимон ихтиоз ва буллёз бўлмаган туғма ихтиозсимон эритродермияда клиник ва биокимёвий фарқланиш. *Arch Dermatol.* 1985;121:477-488.
219. Wu J, Хонг L, Chen TX. Ўрта отитни ўз ичига олган юқори IgE синдромининг клиник намоён бўлиши. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(10):51.
220. Wu PC, Дал YX, Ли CL, Chen CC. Генодерматозни даволашда дупилумаб: тизимли таҳлил. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023;21(1):7-17.
221. Юсуф SM, Мижинява MS, Maiyaki MB, Mohammed AZ. Африкалик қизда Curth-Macklin туридаги ихтиоз гистрикси. *Int J Dermatol.* 2009;48:1343-1345.
222. Zaenglein AL, Levy ML, Stefanco NS ва бошқалар. Болалар ва ўсмирларда ихтиоз ва шохланишнинг бошқа бузилишларида ретиноидларни қўллаш бўйича консенсус тавсиялар. *Педиатр Дерматол.* 2021;38:164-180.
223. Zaki T, Чоате К. Кератинланишнинг ирсий бузилишларини тушунишдаги сўнгги ютуқлар. 1-версия. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-919.