

А.Б. Рахматов, Д.С. Джалилов

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

Патогенетические аспекты ладонно-подошвенных кератодермий

Цель работы — изучить уровень про- и противовоспалительных цитокинов и выраженность эндогенной интоксикации у больных с ладонно-подошвенными кератодермиями (ЛПК).

Материалы и методы. Обследовано 23 больных с различными вариантами проявления ЛПК в возрасте от 3 до 60 лет. По методу иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли показатели цитокинов (интерлейкина-4 и ФНО- α). Результаты иммуноферментного анализа (ИФА) регистрировали с помощью спектрофотометра, измеряя оптическую плотность в двухволновом режиме: основной фильтр — 450 нм, референс-фильтр — в диапазоне 620—650 нм. Наличие эндогенной интоксикации устанавливали с помощью лабораторных тестов по методике А.А. Тогобаева и соавт. (сорбционная способность эритроцитов) и Н.И. Габриэлян и соавт. (среднемолекулярные пептиды).

Результаты и обсуждение. С помощью проведения ИФА-исследования были изучены показатели провоспалительных (ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов в сыворотке крови больных с ЛПК, а также биохимическими методами определены уровни сорбционной способности эритроцитов (%) и среднемолекулярных пептидов (ед. экст.). В крови больных ЛПК отмечалось достоверное повышение ФНО- α по сравнению с контрольной группой: $(86,7 \pm 11,4)$ и $(4,0 \pm 0,31)$ пг/мл соответственно при $p < 0,001$. Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 был достоверно ниже, чем в контрольной группе: $(1,65 \pm 0,17)$ и $(1,9 \pm 0,28)$ пг/мл соответственно при $p > 0,05$. Нарушения цитокинового статуса приводили к усилению эндогенной интоксикации, что выражалось в достоверном повышении сорбционной способности эритроцитов $(32,4 \pm 2,8)$ и $(29,62 \pm 1,69)$ % при $p < 0,05$ и уровня среднемолекулярных пептидов $((0,286 \pm 0,02)$ и $(0,215 \pm 0,003)$ ед. экст. при $p < 0,05$).

Выводы. Полученные данные указывают на наличие эндогенной интоксикации у больных с ЛПК наряду с нарушениями цитокинового статуса пациентов. Полученные данные позволяют разрабатывать методы антицитокиновой и детоксицирующей терапии больных, страдающих ЛПК, как патогенетически обоснованные способы лечения.

Ключевые слова

Ладонно-подошвенные кератодермии, патогенез, диагностика, лечение.

Ведущее место среди кожных заболеваний, сопровождающихся нарушением процесса ороговения, занимают ладонно-подошвенные кератодермии (ЛПК). ЛПК сопровождаются субъективными такими ощущениями, как зуд, жжение, болезненность и чувство стягивания кожи. Все это причиняет больному тяжелые физические и душевные переживания [2, 5, 6, 9].

ЛПК представляет собой гетерогенную группу заболеваний, которая характеризуется утолщением рогового слоя ладоней и подошв, диффузным или ограниченным, причем сочетающимся с различными аномалиями в основном эктодермального характера [5, 8].

Имеются указания на мутации в генах, кодирующих кератин 1-го и 16-го типов при керато-

дермии Унны—Тоста и кератин 9-го типа — при эпидермолитической кератодермии, конексин-26 — при мутилирующей кератодермии, катепсин-С — при синдроме Папийона—Лефевра. Наследование ЛПК аутосомно-доминантное и аутосомно-рецессивное [5].

В доступной нам литературе нет четкой единой классификации кератодермий, что вызывает определенные трудности в постановке диагноза. На наш взгляд, наиболее удобно подразделять ЛПК на наследственные, симптоматические и приобретенные [8, 9].

К наследственным диффузным кератодермиям, наследующимся по аутосомно-доминантному типу, относят ряд заболеваний, большинство из которых формируются в раннем детском

возрасте. Эта наследственная диффузная ЛПК Тоста—Унны характеризуется диффузным гиперкератозом, сопровождается гипергидрозом, болезненными глубокими трещинами, пахионихией и клинодактилией. Эпидермолитический вариант кератодермии отличается от кератодермии Унны—Тоста наличием пузырей, выявляемых клинически или гистологически. Наследственная прогрессивная кератодермия ладоней и подошв (синдром Грейтера) также протекает с диффузным поражением ладоней и подошв, но, в отличие от предыдущей формы, прогрессирует до периода полового созревания с распространением гиперкератотических участков на тыл кистей и стоп, голени, предплечья. Ороговение сочетается гиперемией, шелушением, везикулами и пустулами. В раннем детском возрасте обнаруживается и мутилирующая кератодермия ладоней и подошв (синдром Фовинкеля), проявляющаяся диффузными очагами гиперкератоза сначала на ладонях и подошвах, а затем на тыле кистей и стоп, на локтях и коленях. Воспалительных явлений нет.

Очаговые кератодермии характеризуются рассеянными участками гиперкератоза в виде бляшек (тип Бушке—Фишера) или полосчатыми, линейными очагами в виде продольных гребней на ладонях и подошвах вдоль сухожильных влагалищ (тип Брюнауэра—Фукса). При синдроме Брюнауэра—Фукса наблюдаются аномалии твердого неба, дистрофия роговицы, очаги лейкокератоза на слизистых оболочках, а у больных бывает ониходистрофия в виде продольных трещин и онихогрифоза. Точечная разновидность ЛПК (тип Манту) имеет вид твердых мозолеподобных образований, глубоко проникающих в дерму [4, 5, 8].

Кератодермии, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу, характеризуются более тяжелым течением, прогрессирующим распространением высыпаний и тяжелыми сопутствующими эктодермальными дисплазиями. Это переходящая ЛПК с парадонтопатией или синдром Папийона—Лефевра, возникает с первых дней жизни ребенка. На фоне диффузной отечной эритемы формируется сплошное утолщение рогового слоя в области ладоней и подошв с распространением на боковые и тыльные поверхности кистей и стоп, на предплечья и нижнюю треть голени [5].

Наследственная переходящая ЛПК, но без парадонтопатии, или болезнь острова Меледа, развивается в первые недели или месяцы жизни детей. На коже ладоней и подошв возникает отечная диффузная эритема с четкими границами и значительным шелушением. Уплотнение

кожи с гиперкератозом диффузного или очагового характера сопровождается образованием глубоких болезненных трещин. Поражение кожи постепенно распространяется на тыл кистей и стоп, голени, предплечья, локтевые и коленные суставы; могут поражаться и другие участки кожи, а также слизистые оболочки (лейкоплакии или лейкокератоз). В местах локализации трещин нередко возникают пустулы и везикулы с экзематизацией. Сопутствующими симптомами у ряда больных являются гипергидроз ладоней и подошв, дистрофия ногтей, роговицы и дебилность.

Синдром Христа—Сименса—Турена представляет сочетание ЛПК с ангидрозом, дистрофией зубов, ногтей, сниженным салоотделением, гипофункцией половых желез. Наследуется сцеплено с X-хромосомой, чаще наблюдается у мальчиков. Также сцеплено с X-хромосомой наследуется синдром Сименса, при котором, кроме ладонно-подошвенного кератоза, характерно наличие фолликулярного гиперкератоза на волосистой части головы, в области бровей, подбородка с последующим облысением. Заболевание сочетается с дистрофией роговицы, ногтей [2, 4, 5].

Симптоматические кератодермии ладоней и подошв являются симптомами ряда таких заболеваний, как ихтиоз, болезнь Девержи, псориаз, красный плоский лишай, роговая экзема и т.д. ЛПК развивается на фоне основного заболевания [6, 9].

Боле часто приходится сталкиваться с приобретенными кератодермиями. К ним относятся: симметричная эритематозная кератодермия Бенъе, расценивающаяся как трофоневроз кожи; климактерическая кератодермия, наблюдающаяся в климактерический период; идиопатический кератоз, возникающий в период полового созревания или позднее, чему способствуют акроцианоз, потливость, эндокринные нарушения; экзогенные кератодермии, развивающиеся при длительном контакте с мышьяком, холодной водой, смолами, хроническим механическим воздействием на кожу (омозолелость) [7, 13].

При диффузных формах кератодермий гистологически выявляются массивный гиперкератоз с очагами паракератоза, утолщение зернистого и шиповидного слоев. При синдроме Олмстеда отмечается истончение, а иногда отсутствие зернистого слоя эпидермиса. При эпидермолитической разновидности кератодермии выявляется эпидермолитический гиперкератоз, обусловленный выраженным гиперкератозом в сочетании с вакуольной и зернистой дистрофией клеток зернистого слоя и клеток верхних рядов

шиповидного слоя эпидермиса. При очаговых формах кератодермий обращают внимание на плотные, гомогенные роговые пробки в углублениях эпидермиса, в которых выявляют участки паракератоза по типу точечного порокератоза, а иногда и явления акантолитического дискератоза.

Различные аспекты сложного и многокомпонентного патогенеза кератодермий находятся в центре внимания исследователей. По нашему мнению, их изучение способствует патогенетически обоснованному подходу к лечению данной патологии. В развитии заболевания большое значение придают изменениям иммунного статуса. Особая роль при этом отводится цитокиновой сети, функционирование которой определяет направленность иммунного ответа при воспалении [1, 12].

Причинами нарушения пролиферации и дифференцировки кератиноцитов могут быть непосредственное действие продуктов, секретированных мигрировавшими в эпидермис лейкоцитами, и опосредованное влияние, вызывающее продукцию клетками кожи собственных цитокинов и факторов роста [1, 8].

T-лимфоциты в зависимости от секретируемых факторов делятся на клетки Th1, продуцирующие провоспалительные цитокины ИЛ-2, гамма-интерферон и фактор некроза опухолей α (ФНО- α) и Th2, продуцирующие противовоспалительные цитокины — ИЛ-4, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13. Th1 определяет развитие иммунного ответа по клеточному, а Th2 — по гуморальному типу. Наиболее ценным, на наш взгляд, является изучение показателей ФНО- α и ИЛ-4. ФНО- α — провоспалительный цитокин, который интегрирует многие биологические процессы и вовлечен в регуляцию клеточного и тканевого гомеостаза путем стимуляции апоптоза. Именно гиперпролиферация кератиноцитов при кератодермиях обусловлена его повышенной продукцией. Несомненно, при кератодермиях в результате воспалительных явлений в коже идет избыточная продукция эндогенных токсических продуктов, их резорбция, накопление продуктов перекисного окисления липидов и других медиаторов воспаления, прежде всего ФНО [1].

Так как кожа ладоней и подошв важный выделительный орган, при его поражении нарушается выделение эндогенных токсических продуктов из организма, т.е. он естественный орган детоксикации. Приведенные данные указывают на важность изучения уровня про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-4), а также показателей эндогенной интоксикации у больных с ЛПК.

Цель работы — изучение уровня цитокинового статуса (ФНО- α , ИЛ-4) и эндогенной интоксикации у больных с ладонно-подошвенной кератодермией.

Материалы и методы

Обследовано 23 больных с различными вариантами проявления ЛПК в возрасте от 3 до 60 лет.

Показатели цитокинов (интерлейкина-4 и ФНО- α) определяли по методу иммуноферментного анализа в сыворотке крови.

Результаты ИФА регистрировали с помощью спектрофотометра, измеряя оптическую плотность в двухволновом режиме: основной фильтр — 450 нм, референс-фильтр — в диапазоне 620—650 нм. Допустимая регистрация результатов только с фильтром 450 нм. Время между остановкой реакции и измерением оптической плотности не должно превышать 10 мин.

Для определения концентрации ФНО- α и ИЛ-4 в исследуемых пробах необходимо построить калибровочную кривую (график). Для этого значение оптической плотности, соответствующее концентрации ФНО- α и ИЛ-4 в каждом калибровочном образце, откладывают на миллиметровой бумаге или прилагаемом графике. По полученным точкам проводят калибровочную кривую, соединяя их отрезками. Для определения концентрации ФНО- α и ИЛ-4 в анализируемых пробах на оси ординат отмечают значение оптической плотности анализируемого образца. Проводят прямую до пересечения с калибровочной кривой, от полученной точки пересечения опускают перпендикуляр на ось абсцисс. Точка пересечения и является искомым значением концентрации ФНО- α и ИЛ-4 [1].

Наличие эндогенной интоксикации устанавливали с помощью таких лабораторных тестов, как сорбционная способность эритроцитов (ССЭ), по методике А.А. Тогобаева и соавт. [10] и определения уровня среднемoleкулярных пептидов (СМП) по методике Н.И. Габриэлян и соавт. [3].

Сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) определяли так. Из вены забирают 4,0 мл крови, куда добавляют 1 мл 3,8% раствора натрия цитрата, и смесь перемешивают, а затем в течение 10 мин центрифугируют при 3000 об./мин. Плазму удаляют, и переносят эритроцитарную массу в пробирку, содержащую 3 мл раствора витального красителя раствора метиленового синего 0,025%, приготовленного на изотоническом растворе натрия хлорида. Смесь перемешивают и ингибируют в течение 10—15 мин при комнатной температуре. Далее вновь центрифугируют в течение 10 мин при 3000 об./мин.

Таблица. Цитокиновый статус и степень эндогенной интоксикации

Группа	ФНО-α (пг/мл)	ИЛ-4 (пг/мл)	ССЭ (%)	СМП (ед. экс.)
Контрольная (n = 10)	4,0 ± 0,31	1,9 ± 0,28	29,62 ± 1,69	0,215 ± 0,003
Больные с ЛПК (n = 23)	86,7 ± 11,4**	1,65 ± 0,17	32,4 ± 2,8*	0,286 ± 0,02

Примечание. *p < 0,05; **p > 0,001.

Надосадочную жидкость переносят в кювету ФЭК или спектрофотометра (СФ-46).

Определяют оптическую плотность исходного раствора и надосадочной жидкости в единицах экстенции колориметрическим методом по отношению к изотоническому раствору натрия хлорида. Количество поглощенного красителя вычисляют по формуле:

$$A (\%) = \frac{C \cdot 100}{B}$$

где: А — количество поглощенного красителя в %; В — оптическая плотность исходного раствора в единицах экстенции; С — оптическая плотность раствора красителя после инкубации с эритроцитами в единицах экстенции.

В контрольной группе данный показатель составлял (29,62 ± 1,69) % [10].

Уровни СМП определяют по такому методу.

Сыворотку крови больных обрабатывали 10 % раствором трихлоруксусной кислоты в соотношении 2 : 1. После 30-минутного центрифугирования при 3000 об./мин отделяли осадок, и супернатант разводили дистиллированной водой в соотношении 1 : 10. Для количественной оценки уровня СМП использовали показатель абсорбции при длине волны 254 нм. Степень токсичности вычисляли в единицах экстинкции. В контрольной группе данный показатель составлял (0,215 ± 0,003) ед. [3].

Результаты и обсуждение

Данные цитокинового статуса и степени эндогенной интоксикации приведены в таблице.

В крови больных с ЛПК до лечения отмечалось достоверное увеличение уровня ФНО-α по сравнению с контрольной группой: (86,7 ± 11,4) и (4,0 ± 0,31) пг/мл соответственно (p < 0,001).

ФНО-α является активным эндогенным медиатором, принимающим участие в развитии системных и местных воспалительных иммунопатологических реакций. Обладает широким спектром регуляторной активности в отношении многих систем организма, влияет на все клетки, изменяет их рост, дифференцировку и выживание, индуцирует функциональные из-

менения, иногда противоположные. Индуцирует синтез цитокинов, вызывающих воспалительную реакцию, способствует повышению экспрессии адгезивных молекул на эндотелиальных клетках и кератиноцитах, проницаемости капилляров, повреждению эндотелия и опосредованно влияет на формирование гранулемы [1, 12].

Уровень ИЛ-4 у больных ЛПК был достоверно ниже, чем в контрольной группе: (1,65 ± 0,17) и (1,9 ± 0,28) пг/мл соответственно.

Представленные данные свидетельствуют о том, что пролиферация кератиноцитов, играющая ключевую роль в развитии кератодермии, регулируется многими рецепторными системами для цитокинов и намечает пути соответствующей коррекции [11].

Что касается эндогенной интоксикации при кератодермии, то показатели ССЭ и СМП были несколько повышены по отношению к контролю: ССЭ — (32,4 ± 2,80) и (29,62 ± 1,69) % соответственно при p < 0,05 и СМП — (0,286 ± 0,02) и (0,215 ± 0,003) ед. экс. соответственно при p < 0,05.

Полученные данные подтверждают нарушение состояния эндогенной интоксикации у больных с ЛПК, что, несомненно, само по себе может приводить к выраженным изменениям иммунного статуса.

Выводы

Таким образом, пролиферация кератиноцитов, играющая ключевую роль в развитии кератодермий, регулируется многими рецепторными системами для цитокинов. При этом при кератодермии увеличивается либо количество стимуляторов пролиферации, либо функциональная активность комплементарных им рецепторов. С другой стороны, кератодермии могут возникать и при уменьшении образования эндогенных ингибиторов пролиферации кератиноцитов. Наличие различных механизмов в патогенезе кератодермий подтверждено существованием терапевтического эффекта при использовании многих методов его терапии, направленных на те или иные патологические процессы.

Список літератури

1. Арипова Т.У. и др. Цитокины — регуляторы и эффекторы иммунной системы: метод. реком.— Ташкент, 2005.— 23 с.
2. Беренбейн Б.А., Студницин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней.— М.: Медицина, 1989.— 672 с.
3. Габриелян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при неврологических заболеваниях // Клин. мед.— 1981.— № 10.— С. 38—42.
4. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова П.Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы.— Ереван: АЙАСТАН, 1989.— С. 194—209.
5. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. Атлас.— М.: Наука, 2004.— 174 с.
6. Потоцкий И.И. Гиперкератозы.— К.: Здоров'я, 1977.— 151 с.
7. Русак Ю.Э., Бахлыкова Е.А., Баранов Н.П., Баранова Г.В. Об особенностях приобретенных ладонно-подошвенных кератодермий // Вест. дермат. и венерол.— 2007.— № 3.— С. 40—44.
8. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни.— М.: Медицина, 1999.— Т. 1.— С. 696—707.
9. Студницин А.А., Беренбейн Б.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней.— М.: Медицина, 1989.— С. 506—518.
10. Тогобаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лабор. дело.— 1988.— № 9.— С. 22—24.
11. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов/антицитокиновой терапии // Журн. иммунол.— 1998.— № 2.— С. 9—13.
12. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Журн. иммунол.— 1997.— № 2.— С. 7—14.
13. Hatamachi A. Diffuse palmaplantar keratoderma with deafness // Arch. Dermatol.— 1982.— Vol. 118.— N 8.— P. 605—607.

А.Б. Рахматов, Д.С. Джалилов

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии
Министерства охраны здоровья Республики Узбекистан, Ташкент*

**Патогенетичні аспекти
долонно-підшовних кератодермій**

Мета роботи — вивчити рівень про- і протизапальних цитокінів і вираженість ендогенної інтоксикації у хворих з долонно-підшовними кератодерміями (ДПК).

Матеріали та методи. Обстежено 23 хворих з різними варіантами виявів ДПК у віці від 3 до 60 років. За методом імуноферментного аналізу в сироватці крові визначали показники цитокінів (інтерлейкіну-4 і ФНП-α). Результати імуноферментного аналізу (ІФА) реєстрували за допомогою спектрофотометра, вимірюючи оптичну щільність у двохвильовому режимі: основний фільтр — 450 нм, референс-фільтр — у діапазоні 620—650 нм. Наявність ендогенної інтоксикації встановлювали за допомогою лабораторних тестів за методикою А.А. Тогобаєва та співавт. (сорбційна здатність еритроцитів) і Н.І. Габріелян і співавт. (середньомолекулярні пептиди).

Результати та обговорення. За допомогою проведення ІФА-дослідження були вивчені показники прозапальних (ФНП-α) і протизапальних (ІЛ-4) цитокінів у сироватці крові хворих з ДПК, а також біохімічними методами визначено рівні сорбційної здатності еритроцитів (%) і середньомолекулярних пептидів (од. екст.). У крові хворих на ДПК відзначалося достовірне підвищення ФНП-α порівняно з контрольною групою: (86,7 ± 11,4) і (4,0 ± 0,31) пг/мл відповідно при $p < 0,001$. Рівень протизапального цитокіну ІЛ-4 був недостовірно нижчим, ніж у контрольній групі: (1,65 ± 0,17) і (1,9 ± 0,28) пг/мл відповідно при $p > 0,05$. Порушення цитокінового статусу призводили до посилення ендогенної інтоксикації, що виражалося в достовірному підвищенні сорбційної здатності еритроцитів (32,4 ± 2,8) і (29,62 ± 1,69) % при $p < 0,05$ і рівня середньомолекулярних пептидів ((0,286 ± 0,02) і (0,215 ± 0,003) од. екст. при $p < 0,05$).

Висновки. Отримані дані вказують на наявність ендогенної інтоксикації у хворих з ДПК поряд з порушеннями цитокінового статусу пацієнтів. Отримані дані дають змогу розробляти методи антицитокинової і детоксикаційної терапії хворих, які страждають на ДПК, як патогенетично обґрунтовані способи лікування.

Ключові слова: долонно-підшовні кератодермії, патогенез, діагностика, лікування.

A.B. Rakhmatov, D.S. Djallilov

*Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Venereology of the Ministry of Health
of the Republic of Uzbekistan, Tashkent*

Pathogenic aspects of palmo-plantar keratodermas

Objective — to study level of pro- and anti-inflammatory cytokines and expression of the endogenous intoxication in the patients of palmo-plantar keratodermas (PPK).

Materials and methods. We examined 23 patients with different variants of PPK in the age from 3 to 60 years. Indicators of cytokines (interleukin4 and TNF-α) in blood serum were determined by the method of immunoassay. The results of the immunoassay (ELISA) were recorded using a spectrophotometer, measuring the optical density in the two-wave mode: the main filter — 450 nm, the reference filter — in the range 620—650 nm. The presence of endogenous intoxication was established using laboratory tests according to A.A. Togobayeva et al. (sorption capacity of erythrocytes) and N.I. Gabrielyan et al. (mediomolecular peptides) methods.

Results and discussion. With the use of ELISA we studied parameters of proinflammatory (TNF- α) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines in the blood serum of the patients with palmoplantar keratoderma. Biochemical methods were used to determine levels of the sorption ability of the erythrocytes (%) and mean molecular peptides (un. ext.). A reliable increase of TNF- α was established in the blood of patients with PPK in comparison with control group: (86.7 ± 11.4) vs (4.0 ± 0.31) pg/ml, respectively, $p < 0.001$. The level of proinflammatory cytokine IL-4 was unreliably lower than in the control group: (1.65 ± 0.17) and (1.9 ± 0.28) pg/ml, respectively, $p < 0.05$. The revealed disorders of the cytokine status resulted in increase of endogenous intoxication, which was expressed by reliable rising of values of the erythrocyte sorption ability of erythrocytes (32.4 ± 2.8) vs (29.62 ± 1.69) % at $p < 0.05$ and the level of mediomolecular peptides $((0.286 \pm 0.02)$ vs (0.215 ± 0.003) un. ext. with $p < 0.05$).

Conclusions. The results obtained show the presence of endogenous intoxication in the patients with palmoplantar keratoderma along with disorders of cytokine status of patients. The data received allow development of the methods of anticytokine and detoxication therapy in the patients suffering from palmoplantar keratoderma as pathogenically confirmed methods of treatment.

Key words: palmoplantar keratoderma, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Дані про авторів:

Рахматов Акрам Баратович, д. мед. н., проф., зав. відділу
Республіка Узбекистан, 100109, м. Ташкент, Алмазарський район, вул. Фаробі, 3
РСНПМЦДВнК МЗ РУз
Тел. +99890-175-69-73
E-mail: madamin87@inbox.ru