

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

ИНОЯТОВ АВАЗ ШАВКАТОВИЧ

**«ВИТИЛИГО ДИАГНОСТИКАСИ ВА КОМПЛЕКС
ДАВОЛАШНИНГ КОНЦЕПТУАЛ АСОСЛАРИ»**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2023

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)

Иноятлов Аваз Шавкатович

Витилиго диагностикаси ва комплекс

даволашнинг концептуал асослари..... 3

Иноятлов Аваз Шавкатович

Концептуальные основы диагностики

и комплексного лечения витилиго..... 29

Inoyatov Avaz Shavkatovich

Conceptual bases of diagnostics

and complex treatment of vitiligo 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 60

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

ИНОЯТОВ АВАЗ ШАВКАТОВИЧ

**«ВИТИЛИГНИ ТАШХИСЛАШ ВА КОМПЛЕКС
ДАВОЛАШНИНГ КОНЦЕПТУАЛ АСОСЛАРИ»**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2023

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.3.DSc/Tib630 рақам билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасига (www.tashpmi.uz) ва “Ziyonet” Ахборот-тўлим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Сабилов Улуғбек Юсупхонович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Ваисов Адҳамжон Шавкатович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Арифов Саидқосим Саидазимович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Умит Турсен
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Омск Давлат Тиббиёт Университети, Россия

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: +998(71) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳар, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: +998(71) 262-33-14.

Диссертация автореферати 2023 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2023 йил «__» _____ даги _____ рақамли тарқатиш реестр баённомаси).

А.В. Алимов

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

К.Н. Хаитов

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

Д.И. Ахмедова

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

КИРИШ (докторлик диссертацияси (DSc) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда сўнгги йилларда статистик маълумотларга кўра витилиго билан касалланиш тери пигментациясининг энг кенг тарқалган патологияларидан бўлиб, ушбу хасталикнинг беморлар турмуш фаровонлиги ва ижтимоий фаоллигига таъсири долзарб муаммалардан бири бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...дунёда витилиго билан оғриган беморлар сони ер шари аҳолисининг 0,8-2,8%ини ташкил этиб, сўнгги йилларда мавжуд витилиго билан оғриган беморлар сонининг кўпайиши тенденцияси кузатилмоқда, турли этник гуруҳлар ва популяцияларда эса ушбу касаллик билан касалланиш 10%га етмоқда...»¹. Британия дерматологлар ассоциацияси (BAD) экспертларининг фикрига кўра, «...касаллик ирсий мойилликка эга, чунки беморларнинг анамнезида қариндош-уруғлар орасида унинг ривожланиш частотаси 6%дан ортиқ, бир тухумдан ривожланган эгизаклар орасида эса 23%гача учрайди, касалликнинг бошланиши 20 ёшдан юқори шахсларда ва ўртача 20-30 ёшда кузатилади...»². Витилиго касаллигига эрта ташхис қўйиш касалликни патогенетик ривожланиш механизмларини баҳолаш, психологик тангликни скрининг текширувидан ўтказиш, даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш долзарб илмий муаммолардан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда дерматологиянинг устувор йўналишлари бўйича қатор илмий тадқиқотлар, жумладан, витилиго касаллигини ўрганиш бўйича популяцион текширувлар, шунингдек касалликнинг молекуляр-генетик хусусиятларини ўрганиш, хусусан, тирозиназа генларининг полиморфизми, иммун жавоб, цитокинлар ва ўсиш омилларини кодлашни тартибга солувчи генларни ўрганиш бўйича фундаментал тадқиқотлар муҳим аҳамият касб этмоқда. Витилиго касаллини эрта ташхислаш унинг ривожланишидаги патогенетик хавф омилларини аниқлаш, касалликнинг беморлар психологик ҳолати ва ҳаёт сифатига таъсирини ўрганиш, комплекс даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш долзарб илмий муаммолардан бири бўлиб ҳисобланади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, тери касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактика қилиш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...диагностика ва даволашнинг замонавий усуллари жорий этиш, юқори сифатли тиббий хизматларни кўрсатиш, шу жумладан телетиббиётни жорий этиш ва ривожлантириш...»³ га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган.

¹<http://www.who.int/mediacentre>. Zhang Y., Cai Y., Shi M. et al. The prevalence of vitiligo: a meta-analysis // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 9. P. e0163806;

²Wang Y, Li S, Li C. Clinical Features, Immunopathogenesis, and Therapeutic Strategies in Vitiligo // Clin Rev Allergy Immunol. -2021 Dec;61(3):299-323. doi: 10.1007/s12016-021-08868-z. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34283349 Review.

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори;

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2020 йил 2 октябрдаги ПҚ-4847-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида давлат бошқаруви тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 11 ноябрдаги ПҚ-6-сон «Аҳолига тиббий хизматлар кўрсатиш сифатини яхшилаш ва соғлиқни сақлаш соҳасида кадрлар салоҳиятини янада оширишга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.⁴

Витилиго билан оғриган беморларга кўрсатилаётган терапевтик ва профилактик ёрдам сифатини оширишга қаратилган илмий-тадқиқот ишлари дунёнинг кўплаб етакчи илмий марказлари ва олий ўқув юртлари, жумладан, Department of Dermatology and pediatric dermatology of National reference center of rare skin diseases Hospital Saint Andre (Франция), Clinical Genetics Centre of Gifu University hospital (Япония), Department of Clinical and Biological Sciences University of Turin (Италия), Department of Dermatology Cutis Academy of Cutaneous Scientist (Ҳиндистон), Department of Dermatology and STD and Biochemistry of Medical College (Ҳиндистон), Department of Biochemistry of University of Baroda (Ҳиндистон), Institute of Integrative Medicine of Dailian Medical University (Ҳитой), School of Medicine Potinficia Universidade Catoilica do Parana (Бразилия), Department of Dermatology of University of Colorado (АҚШ), Department of Epidemiology, University of Washington (АҚШ), Genetic Disease Research Branch, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda (АҚШ), Dermatology Research Centre or the University of Queensland Diamantina Institute (Австралия), ФГБУ ДПО Марказий давлат тиббиёт академияси (Россия), И.М.Сеченов номидаги Биринчи Москва давлат тиббиёт университети (Россия) ҳамда Республика дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

⁴<https://u1035-inserm.fr/en/team/Immuno-Dermatology-team>; <https://www.hosp.gifu-u.ac.jp/eng/facilities.html>;
<https://www.clinbio.unito.it/do/home.pl>; <https://cutis.org.in/service/skin/pigmentation>; <https://care.edu.in/>;
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>, www.ufing.hr, <http://www.ksma.ru>, <http://otolar-centre.ru>, <http://pediatriya.uz>,
<https://clinic.tashpmi.uz>, <https://tma.uz>, <https://tsdi.uz>; <http://www.dermatology.uz/>

Жаҳонда витилигони эрта ташхислаш ва даволаш бўйича олиб борилган тадқиқотларда қатиор илмий натижалар олинган, жумладан, маргинал зоналарнинг моноклеар инфилтрацияси ва CD8+ нинг депигментациянинг марказий зонасида иммун яллиғланишнинг аҳамияти аниқланган (Hospital Saint Andre Франция); генларни витилиго билан боғлиқлиги нуқтаи назаридан ўрганиш бўйича, HLA генлари TNFAIP3 генлари ва A20 етишмовчилиги гаплотиби (HLADR3 тарқалган жараён билан ва HLADR4 чегараланган жараён билан боғлиқлиги исботланган (Clinical Genetics Centre of Gifu University hospital (Япония); витилиго билан оғриган беморларнинг териси ва қонида Nrf2 ва ARES орқали тартибга солинадиган СОД, глутатион ва АФК скавенджерлари маҳаллий етишмовчилиги аниқланган (Department of Clinical and Biological Sciences University of Turin (Италия); цитокинлар - ИЛ2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИФН-гамма, TNF-альфа, гранулоцитлар ва макрофаг-колонияларни оғоҳлантирувчи омилларнинг депигментация ривожланишидаги аҳамияти исботланган (Department of Dermatology Cutis Academy of Cutaneous Scientist, Хиндистон); CD4, CD8 даги ўзгаришлар ва уларнинг нисбати витилигонинг прогрессив курсининг дастлабки маркерлари сифатида тасдиқланган (Department of Dermatology and STD and Biochemistry of Medical College (Хиндистон); витилигода эксимер нурунинг самарадорлиги аниқланган (Марказий давлат тиббиёт академияси, (Россия).

Дунёда витилигони самарали даволаш усуллари ишлаб чиқиш, эрта ташхислашда янги усуллари ўрганиш бўйича қатор устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан: беморлар психологик фаол маргинал зоналарнинг моноклеар инфилтрацияси ва CD8+ нинг депигментациянинг марказий зонасида иммун яллиғланишнинг аҳамиятини аниқлаш ва ҳаёт сифатини яхшилашга имкон берадиган дастурларини ишлаб чиқиш; витилигонинг генетик, иммунологик ва клиник хусусиятларини биргаликда ўрганиш; маҳаллий ва тизимли дори воситалари таъсири билан биргаликда кўп тўлқинли терапия самарадорлигини қиёсий баҳолаш; витилигода даволаш натижалари ва ҳаёт сифатини яхшилаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳонда витилигонинг клиник диагностикасини такомиллаштиришга қаратилган қатор илмий натижалар олинган, жумладан, Европа Дерматологик Форумининг тавсиялари бўйича VETF, VES, Sa-VES, VASI баҳолаш шкалалари ва калкуляторлари таклиф этилган (Van Geel N., 2021; Pichanee Ch., 2021; Guo L., 2022), ҳаёт сифатини баҳолаш усуллари такомиллаштирилган (Elbuluk N., 2017), аммо витилиго таснифи бўйича ягона фикр ҳанузгача мавжуд эмас. Иммун ва аутоиммун назариялар витилиго патогенезини Т-хужайра иммунитетининг пасайиши, резидент CD8+ Т-лимфоцитлари теридаги персистенциясини давом этиши, уларнинг перфорин ва В гранзими таъсирида цитотоксиклиги, ўз ичига олган иммун комплекслар таъсирида меланоцитларнинг нобуд бўлиши билан боғлайди (Dwivedi M, 2015; Giri P.S., 2020). Меланоцитларнинг ўз-ўзини йўқ қилиш назарияси витилигодаги депигментацияни кислород фаол шакллариининг юқорилиги, оксидловчи стресс ва терининг АОСдаги туғма нуқсонлари туфайли меланоцитларнинг ўлими билан изоҳлаган (Wang I.,

2019). Касалликнинг ривожланишида NB-UVB (311нм), эксимер нури (308нм), иммуносупрессантлар - такролимус, маҳаллий глюкокортикостероидлар, липосомал препаратлар, шунингдек тизимли глюкокортикостероид воситалари ёрдамида витилиго учун турли хил фототерапия режимларининг самарадорлиги кўрсатилган (van Geel N., 2020; Taieb A. 2007-2022; Kanwar A.G., 2013; Kubelis-Lopez D.E., 2021).

МДХ мамлакатларида витилиго диагностикаси ва даволашнинг турли жиҳатлари бўйича кўплаб тадқиқотлар ўтказилган, витилигонинг шакли ва зўрайишини аниқлаш олимларнинг янгиланган клиник тавсиялари пайдо бўлган, қалқонсимон без паренхимасининг гормонал фаоллиги ошишига, шунингдек, бошқа эндокринопатияларнинг ўзаро боғлиқлигига ишора қилмоқда (Волошин Р.Н., 2006). Витилигода депигментацияни ривожланиши учун триггер сифатида, генераллашган шаклида аутоиммун механизмларни амалга оширилиши натижасида, локал шаклларида эса нейрорегуляциянинг бузилиши сифатида кўриб чиқилган, меланоцитотоксик ва аутоцитотоксик ва конвергент назариялар витилигони токсик бирикмаларнинг тўпланиши, мутациялар, аутоиммун касалликлар, инфекция, атроф-муҳитнинг хужайра таркиби каби ўзгаришлар натижасида деб тушунтирилган, улар биргаликда доимий депигментация учун шароит яратган (Талникова Е.Е., 2018). Ҳозирги вақтда жамланган адабиёт маълумотларига кўра, витилигонинг сабаблари ва кўзғатувчилари тўлиқ ёритиб берилмаган, иммунологик омиллар, вирусли инфекция, оксидловчи стресс, симпатик иннервация бузилиши, Д витамини етишмовчилиги, генетик мойиллик тасдиқланган, аммо соф шаклда ягона назария витилиго патогенезини тўлиқ ёритиб бера олмайди.

Мамлакатимизда ўзбек миллатида витилигода оксидловчи стресс мавжудлиги, тирозиназа, каталаза, СОД фаоллигининг ўзгариши фонида терининг депигментацияланган соҳалари биоптатларида АОС ферментлари фаоллигининг пасайиши исботланган (Ваисов А.Ш., 2022), бунинг асосида витилигони комплекс даволашда антиоксидантларнинг липосомал шакли таклиф қилин (Сабиров У.Ю., 2020, Саатов Б.Т., 2017). PRP терапиясининг самарадорлиги исботланган, депигментация зонасини меланоцитлар, уларнинг адгезияси ва меланогенез ўртасида боғланишни шакллантиришга ёрдам берадиган ўсиш омиллари билан бойитилгани кўрсатилган (Тоиров Б.А., 2018). ИЛ-17 ва VDR ген полиморфизмларининг витилигодаги АОС фаоллиги билан боғлиқлиги аниқланган, ноқулай А/А генотипига эга бўлган витилиго билан оғриган шахсларда ҳам VDR ген полиморфизмида, ҳам ИЛ-17 ген полиморфизмида оксидловчи стресснинг энг юқори даражаси ва СОД миқдорининг пастлиги қайд этилган, витилиго ривожланиши бошқа генотипларга қараганда оғирроқ кечди ва VDR Г/Г генотипи ва ИЛ-17 ген полиморфизми бўлган беморларда даволашнинг юқори самарадорлиги қайд этилган (Якубова А.С., 2021).

Витилигонинг оғирлик ва фаоллик даражасини аниқлашда ҳали ҳам етарли аниқлик йўқ ва олинган натижаларга турли хил услубий ёндашувлар туфайли даволаш самарадорлигини баҳолаш мураккаб. Юқорида айтилганларни ҳисобга олган ҳолда, витилиго учун қулай баҳолаш шкаласини

ишлаб чиқиш, оғирлик даражасини аниқлаш, триггер омиллариларни, яъни витилиго учун хавф омилларини, меланогенезда иштирок этувчи генлар полиморфизмининг хусусиятларини, аутоиммун касалликларнинг ривожланишини ўрганиш, кўп тўлқинли фототерапия режимларини танлаш, касалликнинг ривожланиш даражаси, репигментация захирасини ва жараённинг локализациясини аниқлаш, беморларнинг ҳаёт сифатини баҳолаш, терапевтик чора-тадбирлар тактикани такомиллаштириш замонавий тиббиётнинг амалий жиҳатдан энг муҳим ва долзарб муаммоси бўлиб ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг “Тери касалликларига ташхис қўйиш, даволаш ва касалликларни олдини олишнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш” (2020-2022 йй.) илмий-тадқиқот мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади носегментар витилигони генетик ва клиник кечиши хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ташхислаш ва кўп тўлқинли фототерапия билан комплекс даволаш усулини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

носегментар витилигонинг клиник кечишини ва унинг соматик ва аутоиммун касалликлар билан алоқасини аниқлаш;

витилиго билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифати ва унинг VASI, VES шкалалари бўйича аниқланган депигментациянинг тарқалиши ва даражаси билан боғлиқлигини баҳолаш;

витилиго клиник кечиши жараёнининг босқичи, унинг тарқалиши, беморнинг руҳий изтироби, депигментация даражасини объектив баҳолашни ҳисобга олган ҳолда касалликнинг оғирлик даражасини баҳолаш шкаласини ишлаб чиқиш;

молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида носегментар витилиго ва унинг клиник белгилари ривожланишида, аутоиммун касалликлар ривожланишида иштирок этувчи (TNFAIP3, REL) генларининг ягона нуклеотид полиморфизмлари (SNP) ҳиссасини баҳолаш;

311 нм (NB-UVB) ва эксимер нури (308 нм) да тор диапазонли ултрабинафша нурланиш билан биргаликда маҳаллий Провитилин воситасининг самарадорлигини баҳолаш;

носегментар витилигода, NB-UVB (311нм) ни икки турдаги лазер CO₂ ва эрбий лазерларини қўллаш билан кўп тўлқинли терапия самарадорлигини баҳолаш;

эксимер нури (308 нм) ва кўп тўлқинли CO₂ лазери ҳамда эрбий лазерлари комбинациялари самарадорлигини баҳолаш;

носегментар витилигони даволаш натижасининг ҳамроҳ касалликларга, даво муолажаларига жавоб беришни белгилайдиган иммунологик ва генетик хусусиятларга боғлиқ ҳолда терапияга индивидуал ёндашувни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказида 2018-2020 йилларда даволанган 287 нафар витилиго билан хасталанган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида биокимёвий, иммунологик, ва молекуляр-генетик текширувлари учун қон, морфологик текширув учун тери биоптат материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, инструментал, биокимёвий, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

касалликнинг кечишини оғирлаштирадиган ноқулай преморбид фон бўлган витилиго билан оғриган беморларда генетик хусусиятлар ва ҳамроҳ касалликлар кузатилиши исботланган;

қонда TNF-альфа ва ИЛ-21 концентрациясининг ошиши фонида витилиго билан оғриган одамларда аутоиммун жараёнларга хос бўлган иккиламчи иммунитет танқислиги ва иммунограммадаги ўзгаришлар аниқланган ва ташувчиларда умумий гуруҳга қараганда ноқулай G аллелидан SNP rs 2230926 ишончли юқорилиги исботланган;

TNFAIP3 генининг учта аллели ва REL генининг иккита SNPсининг ноқулай мутант аллеллари мавжудлигида аутоиммун тиродит билан оғриган беморларда витилиго кечишининг прогрессив табиати ва даволанишга чидамлилиги исботланган;

тери фототипидан қатъий назар, репигментация захирасини аниқлаш учун инвазив бўлмаган мексаметрия усулининг диагностика самарадорлиги ва ПИИ ва НПИИ (нормаллаштирилган пигментация индекси) индексининг объективлиги исботланган;

витилигода жараённинг фаоллигини, тарқалишини, депигментация даражасини, ҳаёт сифатини ҳисобга оладиган, касалликнинг оғирлигини ва даволаш самарадорлигини баҳолаш учун мос бўлган модификацияланган M-VES шкаласи ишлаб чиқилган;

кўп тўлқинли фототерапиянинг энг мақбул режимлари: NB-UVB (311) + CO₂ лазер (10600) нм фракцион нурланиш билан комбинациясининг афзалликлари, шунингдек эксимер нури (308) + YAG:Er (2940нм) Провитилин кремнининг протектив таъсири билан бирлашганда лазер нурланиши оптимал натижалари самарадорлиги исботланган;

комбинацияланган кўп тўлқинли фототерапиянинг турли усуллари қиёсий баҳолашга асосланиб, даволанишга жавоб берадиган касалликларни, иммунологик ва генетик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда даволашга персонлаштирилган ёндашув усуллари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ҳаёт сифатини, депигментациянинг тарқалиши ва хасталик кечишини объектив баҳолашни ҳисобга олган ҳолда ўзгартирилган M-VES электрон калкуляторидан акс эттириш орқали носегментар витилигода баҳолаш мезонлари асосланган;

ROC-таҳлил услубида витилигода MART1/Мелан-А усулига нисбатан ПИ ва НПИ индекслари (мос равишда $AUC=0,977$ и $AUC=0,954$) бўйича депигментация даражасини ва меланоцитлар захирасини баҳолашнинг диагностика самарадорлиги асосланган;

витилиго даволаш самарадорлигини динамик кузатиш ва баҳолаш учун мексаметрия ва M-VES параметрларидан фойдаланиш имконияти асосланган;

қалқонсимон без патологиясини, гепатобилиар тизим касалликларини ва аутоиммун касалликларни, шунингдек касалликнинг прогрессив характерини мақсадли аниқлаш билан витилиго учун диагностика қидирув алгоритми асосланган;

клиник белгилар триадаси асосида аниқланган прогрессивлик ҳолатида глюкокортикоидлар билан тизимли минипульс терапияни, шунингдек витилигонинг кўп тўлқинли терапиясига дифференциал ёндашувни назарда тутувчи терапевтик алгоритм самарадорлиги асосланган;

витилигода Провитилин кремни ҳамоя қилиш хусусияти фонида UVB усуллари ва лазерли фототерапиянинг оптимал комбинацияси асосланган;

касалликнинг иммунологик, генетик ва клиник хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда витилигони даволашда ишлаб чиқилган индивидуал ёндашув усулининг самарадорлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий ишда замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, умумклиник, молекуляр-генетик, биокимёвий, иммунологик, статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти витилиго патогенези ва аутоиммун жараёнларида иштирок этувчи TNFAIP3, REL генларнинг ягона нуклеотид полиморфизмларининг касалликнинг тарқоқ клиник шакли ривожланиши, генетик омиллар ва жигар ва ўт йўллари патологияси ҳамда аутоиммун касалликлар билан комбинациясининг касаллик ривожланишидаги аҳамияти аниқ кўрсатиб берилганлиги, витилиго ривожланиши ва прогрессиясидаги аҳамияти аниқ белгилаб берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти касалликни ташхислаш ва даволашга шахсий ёндашувини таклиф қилинганлиги, касалликнинг тарқалганлик даражалари модификациялаштирилган M-VES баҳолаш мезонлари тавсия қилинганлиги, тери типига боғлиқ бўлмаган нормаллашган пигментация индексини мексаметрия усули ёрдамида тери пигментациясини даражасини баҳолаш тавсия этилганлиги, ҳамроҳ аутоиммун ва қалқонсимон без хасталикларини инобатга олган ҳолда ташхислаш алгоритмини ва кўп тўлқинли фототерапияга кўрсатмалар белгиланганлиги, тавсия этилган даволаш усулининг ҳамда касалликнинг прогрессив босқичини тўхтатишда орал дексаметазон билан минипульс терапия ва Провитилин воситасининг

таъсири самарадорлиги, ушбу усулни дерматология амалиётида кенг қўллаш имконияти яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Витилиго касаллигини эрта ташхислаш, хавф омилларини аниқлаш, самарали комплекс даволаш усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

витилиго кечишининг ирсий ва клиник хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда носегментар витилигони кўп тўлқинли фототерапия билан биргаликда даволаш ва диагностикасини такомиллаштириш асосида ишлаб чиқилган «Витилиго касаллигини даволашда инновацион ва асосланган ёндашув» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 3-октябрдаги №8н-р/1053-сон). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши касалликни даволаш самарадорлигини ошириш, клиник кечишини стабиллаштириш, даволаниш давомийлигини қисқартириш, ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

витилигони маҳаллий даволашда Провитилин воситасини ҳамда кўп тўлқинли фототерапия билан даволаш усулини қўллаш орқали олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Витилигонинг ташқи даволаш усули» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2023 йил 11-январдаги №8н-р/73-сон). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши терапиянинг тиббий самарадорлигини ошириш, витилиго билан оғриган беморларни даволаш муддатини қисқартириш, касалликнинг қайталаниши ва асоратларининг олдини олиш имконини берган.

витилигонинг носегментар шакли билан оғриган беморларни шахсий ёндашув билан даволаш усули бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Андижон, Хоразм, Бухоро ва Тошкент вилоятлари худудий филиаллари амалиётига жорий этилган (ССВнинг 2023 йил 12-январдаги №8н-з/32-сон хулосаси, ва Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2023 йил 27 февралдаги №0109/128-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижалар кўп тўлқинли фототерапия ёрдамида витилиго диагностикаси ва даволашнинг такомиллаштирилиши қониқарсиз натижалар сонини 1,9 баробарга қисқартириш, 90% ҳолларда “аъло” ва “яхши” натижалар сонини кўпайтириш, касаллик прогрессия жараёнини 55% дан 1% гача тўхтатиш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 6 та республика ва 4 та хорижий журналарида нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўрт боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат бўлиб, асосий матн 200 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва талабгорлиги, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқот объекти ва предмети фойдаланади, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотни илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи бобида **"Витилиго диагностикаси ва даволаш муаммосининг ҳозирги ҳолати: патогенез аспектларини ҳисобга олган ҳолда терапия имкониятлари, витилигони комплекс даволашда замонавий технологиялар (адабиёт шарҳи)"** адабиётлар шарҳини тақдим этади. витилигонинг тиббий ва ижтимоий жиҳатлари билан боғлиқ муаммоларни ақс эттирувчи; меланогенезнинг бузилиши назариялари кўриб чиқилади; витилигонинг оғирлигини баҳолаш усуллари, шунингдек, фототерапия, лазер терапияси ва витилигони маҳаллий даволаш имкониятлари кўрсатилган.

«Тадқиқот материали ва фойдаланилган усулларга тавсиф» номли иккинчи боби беморларнинг хусусиятларига, шунингдек, қўлланиладиган тадқиқот усулларига бағишланган. "РИДВваКИАТМ" давлат муассасасига 2018 йилдан 2022 йилгача бўлган даврда 18-74 ёшдаги носегментар витилиго билан касалланган 287 нафар бемор (148 нафар эркак ва 139 нафар аёл) кузатув остида олинди. Ўртача ёши $28,1 \pm 1,3$ йил, касалликнинг давомийлиги $42,6 \pm 3,6$ ой бўлса, даволанишдан олдин 1 йилдан камроқ вақт давомида витилигонинг бошланиши 114 беморда (40%) бўлган. Барча беморлар тўлиқ клиник ва лаборатория текширувидан ўтказилди, қалқонсимон безнинг гормонал профили, иммунограммани аниқлаш, қондаги ТНФ-альфа, ИЛ-21 даражасини, ген полиморфизмини (SNP) аниқлаш. Илмий ҳамкорлик шартномаси доирасида Республика Миллий болалар маркази негизида "Kani-Med Healthcare" лабораторияларида молекуляр генетик тадқиқотлар олиб борилди. Асосий гуруҳдаги витилиго билан касалланган 20 нафар бемор ва аҳолини назорат қилиш гуруҳидаги 40 нафар бемор текширилди. бир йилдан бўлган, Ўзбекистонда туғилган, Тошкентда яшаган. 2 та номзод геннинг ягона нуклеотид полиморфизми (SNP) ўрганилди: TNFAIP3 гени - rs2230926 (Ф127С), rs753955178 (П461П), rs146534657 (Н102С); REL гени - rs142878172 (ИВС10-7С>А), rs140572082 (Т433А). Намунанинг адекватлигини ҳисоблаш ва белги аллеллари вариантларини тақсимлаш Харди-Вайнберг қонуни ёрдамида $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ тенглама бўйича текширилди. Бу эрда p - доминант белгининг частотаси (ёввойи тип), q - рецессив белгининг частотаси (мутант тип), бирликнинг касрларида

ифодаланган. Умумий популяция частотасини аниқлаш учун NCBI Entrez Gene, GeneLoc, dbSNP маълумотлар базалари ҳам ишлатилган. Витилигонинг оғирлиги ВАСИ, ВЕС, ВЕТФ шкалалари ёрдамида баҳоланди; витилиго беқарорлик белгилари Speesckaert R et al, 2014 га кўра аниқланди. Даволашнинг самарадорлиги Kawakami T., 2011 га кўра баҳоланди, ягона фарқ шундаки, у таклиф қилган VES ўрнига биз M-VES дан фойдаландик.

Диссертациянинг **"Витилигонинг клиник кечиши, касалликнинг ривожланиши ва оғирлигини баҳолаш, беморларнинг иммуногенетик хусусиятлари"** номли учинчи бобида витилигонинг анамнези, соматик патологияси ва клиник кўринишларини, беморларнинг ҳаёт сифатини ўрганиш натижалари, витилиго билан касалланган одамларда ўрганилаётган генларнинг мутант аллелларининг пайдо бўлиш частотаси. Аниқланишича, носегментар витилиго 207 (72,1%) ҳолатда умумлаштирилган, акрофациал - 52 (18,1%), универсал - 5 (1,7%), эркаклар ва аёлларда тенг даражада учрайди ($\text{Э/А} = 1,08$), дебюти 30 ёшгача бўлган, даволанишдан олдин 1 йилдан камроқ вақт давомида витилигонинг бошланиши 114 беморда (40%), 2 ёшдан олдин - 53 (18%), 2 ёшдан бошлаб. 5 ёшгача - 54 (18,8%) нафарда, 5-10 ёш - 54 (18,8%) нафарда кузатилган. Бизнинг кузатишларимизда витилиго билан оғриган одамларда Фицпатрик терисининг III ва IV турлари устунлик қилди: мос равишда 51% ва 38%, V ва VI типли одамлар йўқ эди. 122 (42,5%) беморда беқарор (ностабил) витилиго аниқланган. Жараённинг фаоллиги (ностабил кечиши) 4 та белгининг мавжудлиги билан тавсифланади: "фестонсимон" витилиго, "уч рангли" витилиго, Кёбнер феноменининг мавжудлиги, сўнгги ойларда мавжуд ўчоқлар майдонининг кўпайиши ва янгиларининг пайдо бўлиши (расм).

Беморларимизнинг 165 тасида (57,5%) ностабил витилиго кузатилди.



Касалликнинг шаклига қараб (генераллашган, акрофациал, универсал, аралаш, шиллиқ қаватлар витилигоси) биз стабил ва ностабил витилиго билан оғриган беморлар сониди сезиларли фарқларни топмадик.

Анамнестик маълумотларни ўрганиш шуни кўрсатдики, 100 (35%) беморда касалликнинг бошланиши психоемоционал стресс билан боғлиқ, 43 (15%) ҳолатда - соматик патология, ирсий витилиго ҳолатлари 63 (21,9%), тарихда аутоиммун касалликлар 26 (9,1%) эди. Қолган ҳолларда, беморлар касалликнинг бошланиши сабабини кўрсата олмадилар. Шуниси эътиборга лойиқки, витилиго билан оғриган 287 бемордан атиги 26 нафари анамнезида

аутоиммун касалликлар, шунингдек гелминт инвазиялари бўлган, аммо чуқур текширув натижасида 61 (21,2%) беморда ОИТС, 42 (14) беморда гелминт инвазия аниқланган. 61 (21,2%), ортиқча вазн ва семизлик ҳоллари умумий аҳоли билан солиштириш мумкин эди ва жигар ва ўт йўллари касалликлари, анемия, қалқонсимон без касалликлари, аутоиммун касалликлар витилиго билан оғриган одамларда сезиларли даражада тез-тез учраган ($p < 0,05$) (1-жадвал).

1-жадвал

Витилигога чалинган беморларда соматик касалликлар

Омил	Асосий гуруҳ, n=287		Назорат гуруҳи, n=40		p	RR
	n	%	n	%		
Оила ва ишда стресс ситуациялар	43	15,0	6	15,0	$P > 0,05$	1,00
Ирсиятида витилиго	63	22,0	0	0,0	$P < 0,05$	-
Аутоиммун хасталиклар (тиреоидит, РА, аллопеция, ҚД-1)	61	21,3	1	2,5	$P < 0,05$	10,53
Қалқонсимон без дисфункцияси	137	47,7	2	5,0	$P < 0,05$	17,35
Ортиқча вазн	19	6,6	2	5,0	$p > 0,05$	1,35
Семизлик	136	47,4	16	40,0	$p > 0,05$	1,35
ҚД 2 тури	18	6,3	0	0,0	$P < 0,05$	-
Артериал гипертензия	29	10,1	3	7,5	$p > 0,05$	1,39
ЮИК	10	3,5	1	2,5	$p > 0,05$	1,41
Кардиомиопатия	1	0,3	0	0,0	$p > 0,05$	-
Жигар ва ўт йўллари касаликлари	47	16,4	3	7,5	$P < 0,05$	2,42
ЛОР-аъзолар касаликлари	8	2,8	1	2,5	$p > 0,05$	1,12
Нафас йўллари касаликлари	22	7,7	2	5,0	$p > 0,05$	1,58
Сийдик йўллари касаликлари	12	4,2	1	2,5	$p > 0,05$	1,70
Репродуктив тизи касаликлари	9	3,1	1	2,5	$p > 0,05$	1,26
Аллергия	18	6,3	1	2,5	$P < 0,05$	2,61
Бошқа тери касаликлари	16	5,6	2	5,0	$p > 0,05$	1,12
Камқонлик	138	48,1	5	12,5	$P < 0,05$	6,48
<i>H. pylori</i> топилиши	16	5,6	2	5,0	$p > 0,05$	1,12
Гелминтлар инвазияси (IgG <i>Lamblia intestinalis</i> ,	42	14,6	1	2,5	$P < 0,05$	6,69

IgG Ascaris lumbricoides)						
Инфекциялар (IgG Candida albicans, IgG Helicobacter pylori, IgG Aspergillus fumigatus)	11	3,8	0	0,0	P<0,05	-
ЖАМИ ҳамроҳ касалликлар	186	64,8	19	47,5	P<0,05	2,04

Назорат гуруҳида бирга келадиган патология сезиларли даражада кам учрайди - 47,5% 64,8% (p<0,05). Кузатишларимиз шуни кўрсатдики, витилиго билан оғриган беморларда аутоиммун касалликлар таркибида анти-ТПО юқори бўлган аутоиммун тироид шикастланиши, гипо- ва ҳипертироидизм кўринишлари устунлик қилган, бу 56 (19,5%) беморларда аутоиммун тироидит деб ҳисобланади. 1-тоифа ҚД 2 (0,7%), РА 1 бемор (0,3%), алопеция - 2 (0,7%). Шу билан бирга, анти-ТПОнинг ўсиши 69 (24,8%) беморларда, гипотироидизм 67 (23,3%), Т4 ва Т3 ортиши билан гипертироидизм - 137 (47,7%), ТТГ пасайиши аниқланди. - 69 да (24%). 15 беморда анти-ТПО нинг ўсиши мос ёзувлар ораллиғининг юқори чегарасидан 10 баравар кўпроқ бўлиб, 385,5 IU/ml га етди.

Қалқонсимон без дисфункцияси витилиго билан оғриган беморларнинг деярли ярмида, назорат гуруҳида эса фақат 2 беморда (5%) содир бўлган, бу статистик жиҳатдан сезиларли даражада камроқ. ИФА таҳлиллари натижаларига кўра гелминт инвазия мавжудлиги (паразитар комплекс IgG Lamblia intestinalis, IgG Ascaris lumbricoides 42 (14,6%), H. pylori - 16 (5,6%), мавжудлиги аниқланди. Инфекция (IgG Candida albicans, IgG Helicobacter pylori, IgG Aspergillus fumigatus)лар - асосий гуруҳдаги 11 (3,8%) беморларда аниқланган.

Витилиго билан оғриган беморларда қалқонсимон без ҳолатининг ўртача кўрсаткичлари кенг диапазондаги тебранишларга эга эди, аммо ТТГ, Т4, анти-ТПО параметрлари бўйича фарқлар p<0,05 да статистик аҳамиятга эга эди (2-жадвал).

2-жадвал

ТТГ, Т4, анти-ТПО параметрлари кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Референс интервал	Назорат гуруҳи	Асосий гуруҳ	p
ТТГ, мкIU/мл	0,3-4,5	0,84±0,2	3,83± 1,24	P<0,05
свТ3, пг/мл	2,0-4,2	2,84± 0,12	3,07± 0,99	P>0,05
свТ4, пг/мл	8,9-17,2	15,1± 0,4	35,1± 2,39	P<0,05
Анти-ТПО, IU/мл	Менее 30	5,7± 1,0	54,4± 9,87	P<0,05

Витилиго билан оғриган беморларда Д витамини ҳолатини ўрганиш фақат 55 (19,2%) беморда унинг нормал даражасини кўрсатди, Д витамини етишмовчилиги 103 (35,9%), 20 нг / мл дан кам - 129 (44,9%) беморларда бўлган. Шу билан бирга, назорат гуруҳида Д витамини етишмовчилиги 3 (7,5%), етишмовчилик - 4 (10%) одамда бўлган, бу витилиго билан оғриган беморларга қараганда сезиларли даражада камроқ ($p < 0,05$). 25-ОНД3 нинг ўртача даражаси $24,1 \pm 1,5$, назорат гуруҳида эса $32,0 \pm 0,3$ нг/мл эди. Витилиго билан оғриган беморларда анемия назорат гуруҳига қараганда анча тез-тез учрайди (48,1% га нисбатан 12,5%, $p < 0,05$), гарчи гуруҳдаги гемоглобин ва эритроцитларнинг ўртача кўрсаткичлари $131,3 \pm 1,02$ г/л ва $5,47 \pm$ ни ташкил этди, мос равишда 0,98%.

Шунингдек, асосий гуруҳдаги 97 (33,8%) беморларда умумий холестерин ва триглицеридларнинг ўртача кўрсаткичлари гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқ қилмаса ҳам, гипертриглицеридемия, гиперхолестеролемиа шаклида дислипидемия кузатилди. Гипергликемия глюкозаланган гемоглобиннинг кўпайиши билан биргаликда КД-2 ($n=18$) ва 1-тоифа ДМ ($n=2$) бўлган асосий гуруҳдаги 20 (6,9%) беморларда, 47 (16,4%) эса гипергликемия кузатилган. 7 ммол/л гача бўлган диапазонда глюкоза бардошлилигининг бузилишини, шунингдек, стрессли гипергликемияни кўрсатади.

Витилиго билан оғриган беморларда аутоиммун касалликларда иштирок этган номзод генларнинг ягона нуклеотидли полиморфизмларини ўрганиш Харди-Вайнберг тақсимотига кўра номзод ген полиморфизмлари генотипларининг аллелларини тақсимлашнинг кутилган ва кузатилган частоталарида ҳеч қандай оғишлар ёқклигини кўрсатди. қонун, REL генининг (rs140572082) T433A бундан мустасно, назорат гуруҳида ҳеч қандай ҳолатда аллелнинг мутант варианты ёққ эди. Ушбу факт ушбу SNPнинг популяция частотаси 0,0005 дан кам эканлигини ҳисобга олган ҳолда қўшимча ўрганишни талаб қилади.

Шуни таъкидлаш керакки, агар аллел юқори частотали соғлом популяцияда пайдо бўлса, уни яхши ёки эҳтимол яхши деб ҳисоблаш мўймукин (частота = 0,1-0,01), агар у камроқ бўлса - 0,001 частотаси билан, у ҳолда унинг аҳамияти. патология аниқланмаган, агар частота 0,0001 бўлса - бу эҳтимол патоген, ва 0,00001 частотада - аниқ патоген бўлса, унинг ташилиши организмнинг ўлимига олиб келади.

Биз танлаган генлар ва уларнинг полиморфизмларидан TOPMED, GnomAD, dbSNP маълумотлар базаларига кўра, TNFAIP3 генининг rs2230926 (F127C) мутант Г аллели, эҳтимол, яхши хулқли, rs753955178 (P461P) генининг мутант аллели Г бўлган. Номаълум аҳамиятга эга, TNFAIP3 генининг мутант аллели Г rs14653467 (N102S) - шунингдек, номаълум аҳамиятга эга, REL генининг мутант аллели А rs142878172 (IVS10-7C>A) - номаълум аҳамиятга эга мутантеле Г1402 ва Г1402, REL генининг T433A) эҳтимол патоген эди, чунки аҳолига хос эмас. Эҳтимол, бу унинг назорат гуруҳида йўқлигининг сабабидир. Шу билан бирга, витилиго билан оғриган беморларда ушбу аллелнинг мавжудлиги ва ушбу касалликнинг ривожланишидаги аллелнинг аҳамияти аниқлаштиришни талаб қилади.

Умуман олганда, бизнинг тадқиқотларимиз кўрсатганидек, $RR = 6,4$ бўлган TNFAIP3 генининг rs2230926 (F127C) учун G аллеллари витилиго учун хавфли эди; $RR = 4.15$ да TNFAIP3 генининг мутант аллели Г rs753955178 (P461P); $RR = 4.15$ да TNFAIP3 генининг rs146534657 (N102S) учун мутант аллели G; $RR = 4.15$ да REL генининг rs142878172 (IVS10-7C>A) учун мутант аллели A. Яъни, маҳсулоти ҳимоя таъсирига эга бўлган TNФ-альфа TNFAIP3 тескари регулятори генларининг ягона нуклеотидли полиморфизмини ўрганиш витилиго билан оғриган беморларда ушбу патологиянинг ривожланиши учун барча 3 та ўрганилган полиморфизм учун мутант аллелларга эга эканлигини аниқлади. Ноқулай аллел G rs2230926 нинг популяция частотаси турли хил маълумотлар манбаларига кўра 0,04 дан 0,14 гача ўзгариб туради: $G=0,046627$ (16595/355906, ALFA), $G=0,140202$ (37110/264690), TO1813, TO1814 GnomAD). Ушбу аллелнинг турли этник гуруҳларда тарқалиши ҳам фарқ қилади, африкаликларда кўпроқ тарқалган, деярли 45% ($G = 0,451$), осиеликларда камроқ тарқалган, тахминан 4,4% ($G = 0,0437$). Кузатишларимизда TNFAIP3 rs2230926 генининг мутант аллели G нинг частотаси асосий гуруҳда 7,5% ва назорат гуруҳида 1,25% ($\chi^2 = 3,86$; $p < 0,05$) ни ташкил этди, бу унинг ўрганилаётган соғлом ўзбек популяциясида мавжудлигидан далолат беради ва $RR = 6,4$ да витилигонинг сезиларли ўсиши.

3-экзондаги мутация (rs2230926 380T>G; F127C) A20 нинг тироид лимфомаси ва ревматоид артрит мисолида яллиғланиш каскадларининг сигнализациясини инҳибе қилиш қобилятини ёқотишига олиб келади, TNFAIP3 генидаги полиморфизм, артерит билан боғлиқ. STAT4, BANK1, BLK, ва TNFSF4 сигнализация ёллари сақланиб қолади [Gaballah H, 2021]. Lee MH томонидан аутоиммунитет механизмлари ва TNФ-альфа салбий регуляторлари ва каспаз инҳибиторлеринин аҳамияти бўйича кўриб чиқишда A20 C103A ҳужайралари - яъни. TNFAIP3 rs2230926 ген полиморфизмига эга бўлган ҳужайралар нейтрофилларни жалб қилувчи омилларнинг чиқарилишини кўпайтиради, шунингдек, ситрулин эпителияларига отоанткорлар ишлаб чиқаришга ёрдам беради [Lee M.H., 2022], A20 нинг NF-карраВ сигнализация ёлини блокировка қилиш қобиляти. яллиғланиш каскадларини амалга ошириш билан бирга келади. Бизнинг кузатишларимиз шуни кўрсатдики, TNFAIP3 генининг G rs2230926 номақбул мутант аллелининг барча 3 ташувчиси юқори даражадаги анти-ТПО билан аутоиммун тироидитга эга, қалқонсимон без гипофункцияси 2 беморда бўлган ва ТТГ ва анти-ТПО нинг изоляция қилинган ўсиши нормал бўлган. Т3 ва Т4 даражалари (эутиреоид ҳолати) - битта беморда. Биз билан боғланишдан олдин беморларнинг ҳеч бири қалқонсимон без ҳолати учун текширилмаган. Уларнинг витилигоси умумий шаклда давом этди, узоқ вақт давомида - 2 йилдан ортиқ вақт давомида даволанишга чидамли эди.

Шундай қилиб, TNФ-альфа TNFAIP3 нинг салбий регулятори генини ўрганиш натижаларига кўра, ноқулай Г аллелини ташиш билан rs2230926 ягона нуклеотид полиморфизми $RR = 6,4$ ва 100% да витилиго ривожланишининг сезиларли хавфига эга. ҳолатлар аутоиммун тироидит билан бирлаштирилган, бошқа иккита TNFAIP3 ген полиморфизмининг

(rs753955178 ва rs146534657) ноқулай Г аллелларини ташиш 50% ҳолларда аутоиммун тироидит билан боғлиқ. Умуман олганда, TNFAIP3 генининг учта ўрганилган SNPларининг ноқулай аллелларини ташувчиларда 75% ҳолларда аутоиммун тироид патологияси учрайди; 100% да касалликни даволаш қийин ва 2 йилдан ортиқ давом этади. Бу шуни кўрсатадики, TNF-альфа салбий регулятор генидаги мутация билан витилиго даволашга чидамли, ривожланишга мойил ва аутоиммун жараён фонида давом этади.

TNFAIP3 генининг rs146534657 N102S ягона нуклеотид полиморфизмини ўрганиш натижалари ўхшаш эди, PP 4,15 ва мутант аллелнинг частотаси назоратдаги 1,25 га нисбатан 5% ни ташкил этди ($\chi^2=1,34$; $p>0,05$).

REL генининг rs140572082 T433A полиморфизмини ўрганишда биз экспериментал гуруҳдаги 2 беморда мутант G аллелини аниқладик (5%) ва ҳеч қандай ҳолатда назоратда, адабиёт маълумотларига кўра, ушбу аллелнинг популяция частотаси. , 0,054% -0,2% ни ташкил қилади. Маълумотларимизни умумий популяция билан таққослаб шуни таъкидлаймизки, мутант аллелининг пайдо бўлиши 100 баравар юқори бўлган ва назорат гуруҳида ушбу аллелнинг аниқланмаганлиги кузатувларнинг кам сонини кўрсатади.

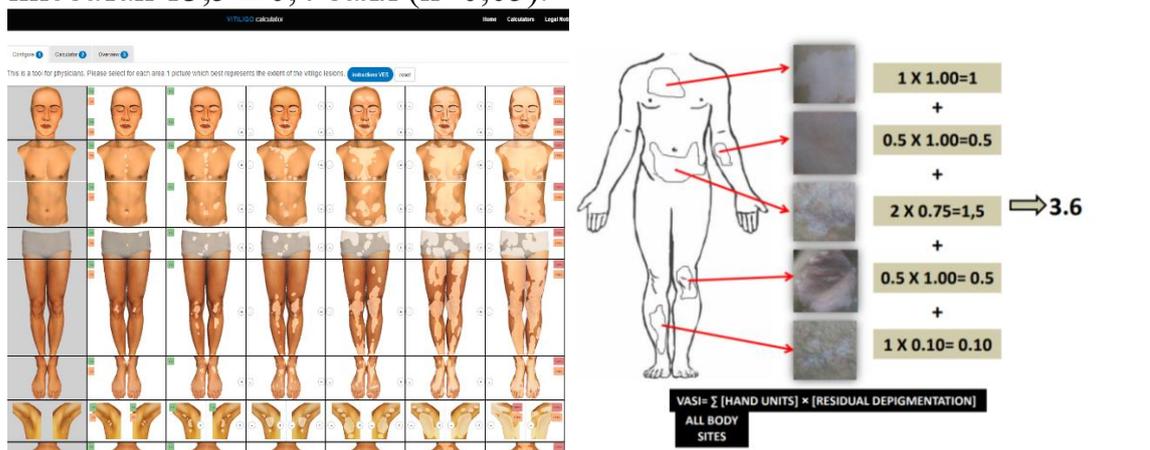
G SNP rs140572082 мутант аллели мавжуд бўлган иккита беморда витилиго умумлаштирилди, беморлардан бирида IgG candida си бор эди ва иммунограммада иккиламчи иммунитет танқислиги аниқланди. Мен ушбу беморда REL генининг иккала ўрганилган полиморфизми учун мутант аллелларга эга эканлигига эътибор қаратдим.

REL генининг SNP нинг аҳамияти тўғрисида биз олган маълумотлар кўшимча тадқиқотларни талаб қилади, эҳтимол бу ген томонидан бошқариладиган НФкБ сигнализация ёълининг универсаллигини ҳисобга олган ҳолда, витилиго ривожланиши учун REL генидаги мутацияларнинг аҳамиятини тасдиқлайди. апоптозни, оксидловчи стрессни ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг синтезини амалга ошириш. Адабиётда бу протоонкогенларнинг яллиғланишга қарши сигнализация йўллари тартибга солиш учун аҳамияти ҳақида кўплаб маълумотлар мавжудлигига эътибор беринг.

Натижаларимиз ўзбек популяциясида витилиго патогенезида яллиғланишга қарши генларнинг аҳамияти ҳақидаги фикрни Мтўлдиради: масалан, Якубова А. ИЛ-17 генининг SNP Г-197А мустақил маркер эканлигини ва у билан боғлиқлигини кўрсатди. витилигода ИЛ-17 нинг юқори даражаси билан, аммо витилигодаги SNP нинг аҳамияти кўшимча тадқиқотларни талаб қилади. Схунингдек, биз витилиго билан оғриган беморларда яллиғланишга қарши ва проапоптотик цитокинларнинг юқори даражасини аниқладик ва бу кўрсаткичларни REL ва TNFAIP3 генларининг генетик полиморфизмига қараб таҳлил қилдик. TNF-альфа нинг ўртача даражаси мос ёзувлар оралиғидан ва назорат гуруҳининг маълумотларидан юқори эди, бу витилигода депигментацияни амалга оширишда яллиғланиш ва апоптознинг ҳиссасини тасдиқлайди.

Биз ўрганган REL ва TNFAIP3 генларининг SNPлари учун нокулай аллелга эга бўлган беморларда TNF-альфа ва ИЛ-21 даражасига аниқ эътибор қаратдик. Натижа шуни кўрсатдики, уларнинг TNF-альфа концентрацияси асосий гуруҳдаги бошқа беморларга қараганда сезиларли даражада юқори эди: мутант аллеллари бўлган беморларда ($n = 10$) $12,1 \pm 0,3$, асосий гуруҳдаги $8,63 \pm 1,03$ ($p < 0,05$).

Жараённинг тарқалиши дастур (<https://www.vitiligo-calculator.com>) ёрдамида VES калкулятори ёрдамида баҳоланди. BSA ҳисоблаб чиқилган, шунингдек, депигментация даражаси; VASI шкаласи ҳам ишлатилган (расм), аммо бу шкалалар беморларнинг ҳаёт сифатини ҳисобга олмайди, VASI шкаласи юздаги шикастланишларни баҳолашни назарда тутмайди. Шу муносабат билан биз ўз модификацияларимизни таклиф қилдик - M-VES, M-VASI, юз ва ҳаёт индексининг мағлубиятини ҳисобга олган ҳолда. Натижаларимиз кўрсатганидек, ҳаёт индексининг параметрида юзда ўчоқ мавжудлигига қараб сезиларли фарқлар мавжуд эди: $11,3 \pm 0,2$ га нисбатан $19,6 \pm 0,4$ балл ($p < 0,05$), яъни. юзида жараёнлари бўлган беморларда ҳаёт индексининг 1,7 баравар юқори ($p < 0,05$). Касалликнинг ривожланиши билан оғриган беморларда ҳаёт индексининг ҳам стабил витилигога қараганда 1,4 баравар юқори эди: $18,1 \pm 0,5$ га нисбатан $13,5 \pm 0,4$ балл ($p < 0,05$).



Расм. VES калькулятори, VASI шкаласи.

Бунинг сабаб-оқибат муносабатларини аниқлаш қийин, чунки шафқатсиз доира пайдо бўлади: стресс - депигментация - стресс - витилигонинг ривожланиши - стресс. Еҳтимол, бу ҳиссиётлар эндокрин-вегетатив реакцияларнинг йиғиндиси бўлиб, марказий асаб ва автоном нерв системаларининг нейротрансмиттерлар, яллиғланиш воситачилари ва ўсиш омиллари даражасида иммун тизими билан чамбарчас боғлиқлиги билан боғлиқ. Шуни таъкидлаш керакки, Британия Дерматологлар Ассоциациясининг (BAD) витилиго бўйича мавжуд нашрларни таҳлил қилиш асосида тузилган тавсияларида (9600 та иш, шундан 13 таси тизимли шарҳлар) биринчи ўрин "тавсияга берилган. витилиго билан оғриган барча беморларни дастлабки текширув вақтида психологик танглик даражасини аниқлаш.

Биз томонидан ишлаб чиқилган VASI (M-VASI) шкаласининг модификацияси бошқа компонентни - "юз" ва жараён юз ва қўлларда локализация қилинганда индикаторни қайта ҳисоблаш учун

коэффициентларни киритишни ўз ичига олади: коэффициент 2 га тенг, чунки ҳаёт сифати сўровномасига кўра, жараённинг бундай локализацияси билан ҳаёт сифати витилиго билан оғриган бошқа беморларга қараганда 1,7-2,0 барабар паст эканлигини аниқладик. M-VASI бўйича кўрсаткичларни баҳолаш шуни кўрсатдики, ўртача балл киритилган коэффициентлар ҳисобига ортиб, $5,32 \pm 0,97$, минимал қиймат 1,75, максимал - 10,9 баллни ташкил этди. M-VASI нинг VASI шкаласи билан корреляция коэффициенти $r=0,992$ ($p<0,0001$) бўлиб, бу алоқани кучли, тўғридан-тўғри, аҳамиятли деб тавсифлайди ва M-VASI нинг умумий қабул қилинган VASI шкаласи билан таққосланадиган ахборот мазмунини исботлайди. Шу билан бирга, M-VASI нинг ҳаёт индекси шкаласи билан корреляция коэффициенти $r=0,455$ ($p<0,05$) бўлиб, бу муносабатларни ўрта кучнинг ишончли тўғри чизиғи сифатида тавсифлайди, VASI кўрсаткичи ва кўрсаткич ўртасида ҳеч қандай боғлиқлик йўқ эди. Ҳаёт индекси ($r=-0,196$, $p=0,674$ да).

Биз таклиф қилган VES модификацияси компьютер дастури томонидан автоматик равишда ҳисобланган BSA индексини ва ҳаёт курсаткичи балини умумлаштиришдан иборат эди: $M-VES=VES+$ ҳаёт курсаткичи (жадвал).

3-жадвал.

Витилиго билан оғриган беморларда VASI, M-VASI, VES, M-VES ва ДИКЖ бўйича кўрсаткичлар

Витилиго шакли	VASI	M-VASI	VES	M-VES	ДИКЖ
Генераллашган	$7,4 \pm 0,5$	$8,9 \pm 0,9$	$12,5 \pm 3,3$	$34,0 \pm 6,6$	$16,0 \pm 1,2$
Акрофациал	$4,25 \pm 0,4^*$	$6,25 \pm 0,4^*$	$3,43 \pm 0,13^*$	$18,8 \pm 4,3^*$	$18,3 \pm 0,7$
Универсал	$5,1 \pm 0,4^*$	$5,1 \pm 0,3^*$	$19,5 \pm 0,9^*$	$28,3 \pm 3,3$	$16,1 \pm 0,5$
Аралаш	$5,3 \pm 0,2^*$	$4,9 \pm 0,2^*$	$4,2 \pm 0,8^*$	$12,5 \pm 1,3^*$	$12,0 \pm 0,3^*$
Шиллиқ қаватлар	$2,7 \pm 0,2^*$	$2,8 \pm 0,2^*$	$4,1 \pm 0,3^*$	$9,0 \pm 1,0^*$	$8,0 \pm 0,3^*$
Жами	$4,22 \pm 0,73$	$5,32 \pm 0,97$	$13,8 \pm 7,5$	$28,3 \pm 6,9$	$14,4 \pm 0,8$

*- $p<0,05$ да умумлаштирилган шаклга нисбатан статистик аҳамиятга эга.

VES ва M-VESнинг корреляция таҳлили $r = 0,954$, $p = 0,008$ да тўғридан-тўғри кучли муносабатларни кўрсатди; VES / ДИКЖ дмуносабатлари заиф бўлмаган аҳамиятсиз $r = 0,231$, $p = 0,219$; M-VES / ДИКЖ ассоциацияси $r = 0,531$, $p = 0,045$ да ўртача ва муҳим эди. Ушбу натижалар M-VESнинг VES билан юқори даражада боғлиқлигини кўрсатади, яъни. VES натижасини бузмайди, шунингдек, беморнинг дхаёт сифатини ҳисобга олади. Ўзгартирилган M-VASI ва M-VES шкалалари ДИКЖ билан мос равишда $r=0,455$ ва $r=0,531$ да, натижаларни бузмасдан. VASI ва VES томонидан ҳисобланган депигментация майдони ва зўравонлигини баҳолаш, VASI / M-VASI ва VES / M-VES нинг мос равишда $r = 0,99$ ва $r = 0,95$ нисбати билан тасдиқланади, бу уларни восита сифатида ишлатишга имкон беради. беморнинг аҳволини ва даволаш самарадорлигини баҳолаш учун.

Депигментация даражасини ва меланоцитлар захирасини объектив баҳолаш мексаметрия ёрдамида амалга оширилиши мумкин, чунки РОС таҳлили маълумотлари ҳгмос ёзувлар усулига нисбатан мексаметриянинг ҳақиқийлигини исботлади – МеланА/МАРТ1 таърифи билан иммуноҳистокимёвий тадқиқот: АУС эгри чизиғи остидаги майдон ИП учун

1,0 га яқин эди ($AUC=0,977$; $95CI=0,872-1,0$) ва ($AUC=0,954$; $95CI=0,836-0,995$) нормаллаштирилган пигментация индекси НПИ. НПИ терининг фототиپига боғлиқ эмас ва беморда соғлом ва депигментацияланган зонанинг ПИ ўртасидаги фарқни миқдорий жиҳатдан кўрсатади; НПИ регрессияси репигментациянинг объектив мезони ва репигментация захирасини аниқлаш учун ишлатилиши мумкин. Даволаниш натижаси ва репигментация захираси - мексаметрия бўйича қолдиқ меланоцитлар таркиби ўртасидаги муносабатни баҳолаш шуни кўрсатдики, бошланғич ПИ 7 АУ дан юқори ва НПИ 2,0 дан юқори бўлган беморларда яхши ва ажойиб натижалар кузатилган. РОС таҳлили маълумотларидан далолат беради. Яхши ва мукамал репигментация натижасини башорат қилиш учун чегара чегаралари 100% сезгирлик ва 90% ўзига хослик билан ПИ учун $PI > 7$; $НПИ > 2$ учун 100% сезувчанлик ва 95% ўзига хослик билан.

Витилигонинг клиник кечиши тўғрисида олинган маълумотларни ҳисобга олган ҳолда, коморбид касалликлар, айниқса аутоиммун характерли касалликлар, беморларнинг ҳаёт сифатининг кескин пасайиши, шунингдек, иммунитет реакциясини тартибга солувчи генлардаги сезиларли мутациялар ва ўзгаришлар. Миммунограмма, биз витилиго билан оғриган беморларни текшириш схемасини таклиф қилдик. Витилиго билан оғриган беморни текшириш стратегияси биргаликда касалликни Ммақсадли аниқлаш, Д витамини ҳолатини аниқлаш, қалқонсимон гормонлар даражасини ўрганиш, эндокринолог билан маслаҳатлашиш ва ОИТСни даволашнинг мажбурий компонентиға эға.

Диссертациясининг **“Витилигони комплекс даволаш натижаларини қиёсий баҳолаш”** номли тўртинчи бобида витилигони комплекс даволашнинг тавсия этилган усулларини жорий этишнинг қиёсий натижалари акс эттирилган. Витилиго патогенезини тушунтирувчи универсал назариянинг ёқлигини ҳисобга олган ҳолда, бизнинг фикримизча, беморнинг аҳволини, унинг жисмоний ва рухий саломатлигини, шунингдек, репигментация захираларини ҳисобга олган ҳолда индивидуал ёндашувға риоя қилиш оқланади. инвазив бўлмаган мексаметрия усулиға. Даволанишға қараб, барча беморлар 4 гуруҳға бўлинган (4-жадвал).

Беморларни терапия туриға қараб тақсимланиши

Фототерапия тури	Кечиши	1 гуруҳ, n	2 гуруҳ, n	3 гуруҳ, n	4 гуруҳ, n	Жами, n
NB-UVB	Ностабил	50	35	16	21	122
	Стабил	0	0	29	37	66
	Жами	50	35	45	58	188
Эксимер нури	Ностабил	0	0	0	0	0
	Стабил	19	24	16	18	77
	Жами	19	24	16	18	77
PUVA	Ностабил	0	0	0	0	0
	Стабил	22	0	0	0	22
	Жами	22	0	0	0	22
ЖАМИ		91	59	61	76	287

Беморларнинг биринчи гуруҳи монофототерапия олди (NB-UVB, эксимер нури ёки ПУВА). Беморларнинг иккинчи гуруҳи провитилин кремани қўллаш билан биргаликда монофототерапия (NB-UVB ёки Мексимер нури) олди. Учинчи ва тўртинчи гуруҳлар кўп тўлқинли комбинацияланган фототерапия олди. 3-гуруҳда NB-UVB нинг лазер терапияси билан 2 та комбинацияси ишлатилган: NB-UVB (311 нм) + CO2 лазер (10600 нм) + Провитилин ва NB-UVB (311 нм) + YAG:Er(2940 нм) + Провитилин. Тўртинчи гуруҳ лазерлар (YAG:Er2940 нм ёки CO2 лазери 10600 нм) ва маҳаллий провитилин билан биргаликда эксимер нури (308 нм) таъсирини олди. ПУВА, NB-UVB фототерапияси ҳафтасига 3-5 марта NEOLUX Series 3 қурилмасида (Daavlin, АҚШ) амалга оширилди. Эксимер нури билан ишлов бериш Ехсилите μ 308 нм қурилмасида (ДЕКА, Италия) амалга оширилди. Лазер нурланиши икки турдаги лазерлар билан амалга оширилди. Тўлқин узунлиги 10600 нм бўлган фракцияли Fr:CO2лазери ишлатилган; нурланиш Пунто технологиясига эга (ДЕКА, Италия) SmartOxide қурилмасида 10 Вт, 800 мс, 10600 нм фраксионел режимда амалга оширилди. Ербиум лазери ҳам ишлатилган. Ербиум лазери нурланиши: Harmony XL Pro қурилмасида (Алма Лазерс, Исроил), асбоби режимида, 9*9 мм манипула билан, 2940 нм, 1800 J/cm2 тўлқин узунлигида амалга оширилди. 6-8 сеанс учун ҳар 10 кунда 1-2 лазерли ўтиш амалга оширилди. "Провитилин" ва Эксимер нури фонида, ҳар бир курс учун камида 25-30 сеанс миқдорида ҳафтада 3 сеансдан.

Витилигонинг прогрессив курси билан биз маҳаллий ёки салонда минипулсе терапияси ва NB-UVB ни буюриш тактикасига амал қилдик. Минипулсе терапия курси тизимли кортикостероидларни тайинлашни ўз ичига олади (Дексаметазон 2,5-10 мг дозада ҳафтасига 2 кун 2-6 ой давомида (расм)).



Расм. Витилигода даволашни танлаш алгоритми

Даволаш натижасини баҳолашда Каваками усули бўйича M-VES шкаласи бўйича дастлабки балларнинг 0-50% га регрессияси ҳисобга олинган, 2011 йил: (M-VES 50% дан ортиқ регрессия) - ажойиб натижа, 25-50% - яхши, 10-25% - қониқарли, 10% дан кам - қониқарсиз); даволашнинг аъло ва яхши натижалари йиғиндиси терапиянинг муваффақияти (самарадорлиги) мезони ҳисобланган. Монофототерапия самарадорлиги (1-гуруҳ) эксимер нуридан фойдаланганда энг яхши бўлди - 89,5%, NB-UVB билан 66%, ПУВА билан - 72,7%. ПУВА билан 9,1% да ёмон даволаш натижалари, 12% ҳолларда NB-UVB билан кузатилган. Провитилин (2-гуруҳ) кўшилиши монофототерапия натижаларини 72% дан 81,4% гача яхшилади, 100% ҳолларда витилигонинг тўлиқ барқарорлашувига эришди ва ёмон натижалар сонини 9% дан 3,4% гача қисқартирди, яъни. 3 марта. Шу билан бирга, Провитилин билан биргаликда эксимер нурининг самарадорлиги NB-UVB дан сезиларли даражада юқори бўлиб, 74,3% га нисбатан 91,7% ни ташкил этди ($p < 0,05$). Натижаларимиз шуни кўрсатадики, Провитилиннинг микроэлементлар ва кремнийли бирикмалар, антиоксидантлар бўлган маҳаллий таъсири, эҳтимол, рух ва селен ўз ичига олган СОД ферментлари, гем ўз ичига олган каталаза ва бошқаларга таъсири туфайли фототерапия самарадорлигини оширади. кератиноцитлар ва фибробластларнинг ўсиш омилларининг таъсири учун оптимал микро муҳитни яратади.

NB-UVB+Fr:CO₂+Провитилин кичик гуруҳида кўп тўлқинли терапия самарадорлиги 84,4%, NB-UVB+Yag:Er+Провитилин кичик гуруҳида эса 81,0% ($p > 0,05$) ни ташкил этди, бу эса бир хил даражада юқори самарадорликдан далолат беради, аммо NB-UVB+Fr:CO₂+Провитилин кичик гуруҳида янада ажойиб натижалар: NB-UVB+YAG:Er+Провитилин кичик гуруҳида 73,3% га нисбатан 58,6% ($p < 0,05$). Эксимер нури 308 нм ва YAG:Er 2940 нм эрбиум лазерининг комбинацияси билан ажойиб натижалар сони кичик гуруҳдаги эксимер нури + Fr:CO₂+ Провитилин ($p < 0,05$) 75% га нисбатан 83,3% ни ташкил этди, кичик гуруҳдаги умумий самарадорлик. Эксимер нури + YAG:Er+Провитилин Эксимер+Fr:CO₂+Провитилин билан 93,8% га нисбатан 100% эди ($p > 0,05$).

Натижа	NB-UVB n=50		Эксимерный свет n=19		NB-UVB+Провитилин, n=35		Эксимерный свет+Провитилин, n=24		NB-UVB+Fr:CO ₂ +Провитилин n=45		NB-UVB+YAG:Er+Провитилин n=58		Эксимерный свет+Fr:CO ₂ +Провитилин, n=16		Эксимерный свет+YAG:Er+Провитилин, n=18	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Аъло	17	34,0	10	52,6	18	51,4	12	50,0	33	73,3	34*	58,6	12	75	15*	83,3
Яхши	16	32,0	7	36,8	8	22,9	10	41,7	5	11,1	13*	22,4	3	18,8	3	16,7
Қониқарли	11	22,0	2	10,5	7	20,0	2	8,3	7	15,6	8	13,8	1	6,2	0*	0,0
Қониқарсиз	2	4,0	0	0,0	2	5,7	0	0,0	0	0,0	3*	5,2	0	0	0	0,0
Ёмон	4	6,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0	0	0,0
Жами	50	100	19	100	35	100	24	100	45	100	58	100	16	100	18	100

Комбинацияланган кўп тўлқинли фототерапия монотўлқинли фототерапияга нисбатан энг самарали бўлиб чикди, бу NB-UVB+Fr:CO2+Провитилин кичик гуруҳида 84,4% ва Ехсимер +YAG:Er да 100%да мукамал ва яхши даволаш натижаларига эришиш имконини берди. YAG:Er+Провитилин кичик гуруҳи, шунингдек, Провитилиннинг модуляция қилувчи таъсири билан витилиго учун ултрабинафша нурланиш ва лазер терапиясининг синергизмини ўрнатишга имкон берди (расм).



Даволанишгача

Даволанишдан сўнг

Расм. nb-UVB+Fr:CO2+Провитилин даволанишнинг яхши натижаси



Даволанишгача

Даволанишдан сўнг

Расм. EXCIMER+YAG:Er+Провитилин даволанишнинг яхши натижаси

Ўз натижаларимизга асосланиб, биз гипотезани таклиф қиламиз, унга кўра лазерлар (СО₂, эрибиум) абласён ва фототермолизни микротермик даволаш зонасини – дори воситалари (Провитилин) ва воситачи кимёкинлар - регуляторларнинг кириб бориши учун каналларни ҳосил қилиш билан таъминлайди, ҳужайра бўлиниши ва апоптоз терига чуқур кириб боради, шунингдек уларнинг эпидермисга кўчиши, бу эрда уларнинг таъсири меланоцитлар ва кератиноцитлар даражасида амалга оширилади. Фототермолиз туфайли зарарланган ҳужайраларнинг бир қисми нобуд бўлиб, соғлом бўлганларнинг ривожланиши учун жой очади, улар микроэлементлар ва антиоксидантларнинг мақбул миқдори билан қулай муҳитда меланогенез ва терининг репигментациясини таъминлайди. UVB ва эксимер нурларининг биостимуляция қилувчи таъсири кучаяди, уларнинг терига иммуносупрессив ва иммуномодулятор таъсири амалга оширилади. Бизнинг фаразимизни тасдиқлаш учун қўшимча морфологик ва иммунохистохимёвий тадқиқотлар талаб қилинади. Шу билан бирга, биз REL ва TNFAIP3 генларининг ноқулай аллеллари олиб борилганда, фототерапиянинг самарадорлиги паст эканлигини аниқладик, бу яллиғланишга қарши ва антиапоптотик каскадларда иштирок этадиган ушбу генлар маҳсулотларининг этишмаслиги билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Шундай қилиб, кўп тўлқинли терапия билан таъсир терининг чуқур қатламларида ҳам, эпидермис даражасида ҳам амалга оширилади, бу фототермолиз, биомодуляция, тўқималарнинг физик-кимёвий хусусиятларининг ўзгариши ва мувозанатли Мтаркиби туфайли Провитилин билан намоён бўлади. лазерларнинг ножўя таъсиридан химоя таъсирини таъминлайди ва фототерапияни стимуляция қилиш пайтида чиқарилган ўсиш Момилларининг таъсирини амалга ошириш учун қулай микро муҳитни яратади. Бизнинг фикримизча, ишнинг муҳим натижаларидан бири бу биз аниқлаган кўп тўлқинли терапиянинг синергияси бўлиб, энг яхши натижа 311 нм ва 10600 нм (NB-UVB + СО₂ лазер) диапазонида нурланиш комбинацияси бўлганида), шунингдек 308 нм ва 2940 нм нурланиш билан (эксимер нури + эрбий лазер). Умуман олганда, 287 бемордан 161 (56,1%) аъло, 71 (24,7%) яхши натижа, 42 (14,6%) қониқарли натижа ва 9 (3,1%) қониқарсиз натижа, прогрессия - 4 да (1,4%). Даволаниш натижаси ва репигментация захираси - мексаметрия бўйича қолдиқ меланоцитлар таркиби ўртасидаги муносабатни баҳолаш шуни кўрсатдики, бошланғич ПИ 7 ШБдан юқори ва НПИ 2,0 дан юқори бўлган беморларда яхши ва ажойиб натижалар кузатилган, РОС-таҳлили маълумотларидан далолат беради.

ХУЛОСАЛАР

1. Витилиго клиник кечишининг 72,1% холларда генераллашган турда, 21,3% да йўлдош аутоиммун патология фониди, камқонлик (42,1%), витамин Д танқислиги (80,8%), жигар ва ўт йўллари хасталиклари (16,4%), гипо/гипертиреоз кўринишлари билан ҳамжихатликда риволанади.

2. Хаёт сифати дерматологик индекси билан бахолаганда витилиго билан хасталанган беморлар хаёт сифати акрофациал шаклида $14,4 \pm 0,8$ баллгача пасайиб, назорат гурухига нисбатан $1,5 \pm 0,2$ баллни, ва касаллик юз сохасини шикастламаган генераллашган шаклига нисбатан $19,6 \pm 0,4$ баллни назоратга нисбатан $11,3 \pm 0,2$ балл ($p < 0,05$) да кечиши касаллик клиник шаклларига боғлиқ равишда ўгарганлиги тасдиқланди.

3. Клиник жараён тарқалганлиги, VES калькулятори ва VASI шкаласи ёрдамида аниқланган депигментация даражаси ҳамда хаёт сифати дерматологик индекси беморлар психоэмоционал дистресси йиғма маълумотлари биз таклиф этган M-VES, M-VASI тизимида тўлиқ ҳисобга олинганлиги тасдиқланган.

4. Модификациялаштирилган M-VASI ва M-VES шкалалари хаёт индекси билан корреляция қилинган $r = 0,455$ и $r = 0,531$ ва жараён хажми, депигментация ифодаланиши VASI и VES томонидан ўлчанган кўрсаткичларга мос бўлиб уларнинг умумий корреляцияси VASI/M-VASI ва VES/M-VES мутаносиб $r = 0,99$ и $r = 0,95$ туғри келиши тасдиқланди.

5. RR=6,4 да витилиго ривожланишида TNFAIP3 генининг G rs2230926 F127C мутант аллелининг мавжудлиги статистик аҳамиятга эга; аутоиммун тироидит билан боғлиқ ва TNFAIP3 генининг SNP rs753955178 P461P ва rs146534657 N102S нинг ноқулай аллеллари витилигода (5%) ҳам, умумий популяцияда ҳам (0,2-1,2%) бир хил частотада учрайди, $p > 0,5$, $p > 0$, ташиш 50% ҳолларда аутоиммун тироидит билан бирлаштирилади ва умуман олганда, TNFAIP3 генининг учта ўрганилган SNPларининг ноқулай аллеллари ташувчиларда 75% ҳолларда аутоиммун тироид патологияси учрайди, касалликни 100% ҳолатларда даволаш резистентлиги билан ва давомийлиги 2 йилдан ортиқ кечиши кўрсатилади.

6. Монофототерапия усулида умумий самарадорлик эксимер нурида- 89,5%, NB-UVB да 66%, PUVA да - 72,7% ташкил қилган. Провитилин воситасининг қўшилиши монофототерапия натижалари 72% дан 81,4% гача ошиши ва касаллик стабилизациясини 100%га эришилганини кўрсатди, ҳамда ёмон натижаларни 9% дан 3.4% гача, яъни 3 баробаргача камайганлигини исботланди. Бунда эксимер нури самарадорлиги NB-UVB га нисбатан ишончли даражада кўпроқ бўлган, яъни 91,7% ва 74,3% ($p < 0,05$).

7. Мульти-тўлқинли терапия самарадорлиги NB-UVB+Fr:CO2+Провитилин гурухида 84,4% ни, NB-UVB+YAG:Er+Провитилин гурухида - 81,0% ($p > 0,05$)ни ташкил қилган. Бироқ, NB-UVB+Fr:CO2+Провитилин гурухида яхши натижалар улуши 73,3% ни, NB-UVB+YAG:Er+Провитилин гурухида 58,6% ташкил қилган.

8. Эксимер нури билан Эрбий лазерини қўллашда аъло натижалар 83,3%ни, Эксимер нури билан CO2 қўлланилганда 75%ни ташкил қилган, умумий самарадорлик Эксимер нури+YAG:Er+Провитилин гурухида 100%ни, Эксимер нури+Fr:CO2+Провитилин гурухида 93,8%ни кўрсатган.

9. Комплекс мулти-тўлқинли фототерапия натижалари бахоланганда синергизм холати кузатилган, яъни 311нм ва 10600нм (nb-UBV + CO2 лазер) усули ва 308нм и 2940нм (эксимер нури+эрбий лазер) терапияси Провитилин

кремининг модуляция ва протекция хусусиятлари фонида самарадорлик жихатидан энг юқори кўрсаткичларга эга бўлган.

10. Витилиго давосида ёндашувни шахсийлаштириш мақсадида аутоиммун ва коморбид ҳолатларни ҳисобга олган ҳолда даволашни NB-UVB терапиясидан бошлаб Провитилин билан биргаликда босқичма-босқич амалга оширишдан, сўнгра CO₂ лазер терапиясини қўшишдан ёки эксимер нури билан эрбий лазери билан комбинациясидан иборат.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01
ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ
ИНСТИТУТЕ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

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

ИНОЯТОВ АВАЗ ШАВКАТОВИЧ

**«КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ И
КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВИТИЛИГО»**

14.00.11 – Дерматология и венерология

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2023

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2022.3.DSc/Tib630.

Докторская диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Дерматовенерологии и косметологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме) размещен на веб-странице Научного совета (www.rscs.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziynet» (www.ziynet.uz).

Научный консультант:	Сабиров Улугбек Юсупхонович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Вайсов Адхамжон Шавкатович доктор медицинских наук, профессор Арифов Саидкосим Саидазимович доктор медицинских наук, профессор Умит Турсен доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Омский Государственный Медицинский Университет, Россия

Защита состоится «___» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании Научного Совета DSc.04/30.12. 2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре в Ташкентском педиатрическом медицинском институте (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2023 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от «___» _____ 2023 года).

А.В. Алимов

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

К.Н. Хаитов

Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

Д.И. Ахмедова

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

ВВЕДЕНИЕ (АННОТАЦИЯ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ)

Актуальность и востребованность темы диссертации. По статистическим данным заболеваемость витилиго является самым частым нарушением пигментации кожи в мире, а его влияние на качество жизни больных и их социальную активность считается актуальной проблемой. По данным ВОЗ «число больных витилиго в мире составляет 0,8–2,8% от численности всего населения Земли; в последние годы отмечается тенденция к увеличению числа больных витилиго, а в различных этнических группах и популяциях частота этого заболевания достигает 10%...»¹. По мнению экспертов Британской ассоциации дерматологов (BAD), психологический дистресс при витилиго подлежит скрининговой оценке². Достоверно установлено, что «заболевание носит семейный характер, т.к. частота его развития у лиц с отягощенным семейным анамнезом составляет более 6%, а между однойяцевыми близнецами – до 23%; мужчины и женщины поражаются одинаково часто, однако женщины обращаются за помощью больше, чем мужчины; дебют заболевания происходит в возрасте старше 20 лет, в среднем, в 20-30 лет³». Ранняя диагностика, оценка развития патогенетических механизмов, скрининг качества жизни пациентов, разработка эффективных методов терапии является одной из актуальных научных проблем дерматологии.

В мировом масштабе проводятся ряд научных исследований по приоритетным направлениям дерматологии, в том числе популяционные исследования по изучению витилиго, а также фундаментальные исследования по изучению молекулярно-генетических особенностей при витилиго, в частности, исследуется полиморфизм генов тирозиназы, генов-регуляторов иммунного ответа, кодирующих цитокины и факторы роста. Актуальность объясняется и тем, что необходимо разработать методы ранней диагностики, оценки развития патогенетических механизмов, оценка качества жизни пациентов, эффективные методы терапии с применением современных методов.

В нашей стране в целях повышения качества медицинских услуг, совершенствования системы здравоохранения, в целях реализации реформ по разработке эффективных методов совершенствования диагностики, лечения и профилактики заболеваний кожи определены приоритетные задачи: «...раннее выявление заболеваний на местах, проведение профилактических мероприятий, мастер-классы, внедрение современных методов диагностики и лечения, оказание качественных медицинских услуг, в том числе внедрение и

¹ <http://www.who.int/mediacentre>. Zhang Y., Cai Y., Shi M. et al. The prevalence of vitiligo: a meta-analysis // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. № 9. P. e0163806

² van Geel N, Lommerts JE, Bekkenk MW, Prinsen CA, Eleftheriadou V, Taieb A, Picardo M, Ezzedine K, Wolkerstorfer A, Speeckaert R; international Vitiligo Score Working Group. Development and validation of a patient-reported outcome measure in vitiligo: The Self Assessment Vitiligo Extent Score (SA-VES) // *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):464-471.

³ Wang Y, Li S, Li C. Clinical Features, Immunopathogenesis, and Therapeutic Strategies in Vitiligo // *Clin Rev Allergy Immunol*. -2021 Dec;61(3):299-323. doi: 10.1007/s12016-021-08868-z. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34283349 Review.

развитие телемедицины и передовых технологий...»⁴. В связи с этим целесообразно проведение исследований по повышению качества медицинских услуг на новый уровень, разработка и совершенствование современных высокотехнологичных методов диагностики и лечения витилиго.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, утверждённых Указом Президента Республики Узбекистан: «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения» за №УП-6610 от 12 ноября 2020 года, «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» за №ПП-4891 от 12 ноября 2020 года, «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы государственного управления сферой здравоохранения» за №УП-4847 от 2 октября 2020 года и других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁵. Научно-исследовательские работы, направленные на улучшение качества оказываемой лечебной и профилактической помощи пациентам с витилиго проведены многими ведущими научными центрами и высшими учебными заведениями мира, в том числе в Department of Dermatology and pediatric dermatology of National reference center of rare skin diseases Hospital Saint Andre (Bordeaux, France), Clinical Genetics Centre of Gifu University hospital (Gifu, Japan), Department of Clinical and Biological Sciences University of Turin (Italy), Department of Dermatology Cutis Academy of Cutaneous Scientist (Bangalore, India), Department of Dermatology and STD and Biochemistry of Medical College (Raipur, India), Department of Biochemistry of University of Baroda (India), Institute of Integrative Medicine of Dalian Medical University (Dalian, China), School of Medicine Potinficia Universidade Catoilica do Parana (Curitiba, Brazil), Department of Dermatology of University of Colorado (USA), Department of Epidemiology, University of Washington (USA), Genetic Disease Research Branch, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda (USA), Dermatology Research Centre or the University of Queensland Diamantina Institute (Australia), ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» (Россия), ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Россия), Республиканский научно-практический медицинский

⁴Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 5 майдаги 5124-сонли «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарори

⁵<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>, www.ufing.hr, <http://www.ksma.ru>, <http://otolar-centre.ru>, <http://pediatriya.uz>, <https://clinic.tashpmi.uz>, <https://tma.uz>, <https://tsdi.uz>

центр дерматовенерологии и косметологии (Узбекистан), Ташкентский педиатрический медицинский институт (Узбекистан), Ташкентская медицинская академия (Узбекистан), Ташкентский государственный институт стоматологии (Узбекистан).

В мире в настоящее время ведутся работы по изучению генов-участников реализации аутоиммунных заболеваний в аспекте взаимосвязи с витилиго, в частности генов HLA (HLADR3 ассоциируется с распространённым процессом, HLADR4 – с ограниченным), генов TNFAIP3 и гаплотипа недостаточности A20 (продукта этого гена) (Clinical Genetics Centre, Japan), показано значение иммунного воспаления, мононуклеарной инфильтрации маргинальных зон и цитотоксического эффекта CD8+ на меланоциты в центральной зоне депигментации (Hospital Saint Andre in Bordeaux, France); доказана роль цитокинов – ИЛ2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИФН-гамма, ФНО-альфа, гранулоцит- и - макрофаг колоние-стимулирующего фактора в развитии депигментации (Cutis Academy of Cutaneous Scientist in Bangalore, India); установлены изменения CD4, CD8, и их соотношения как ранних маркеров прогрессирующего течения витилиго (Medical College in Raipur, India); выявлен локальный дефицит СОД, глутатиона и скавенджеров от АФК, регулируемых через Nrf2 и ARES в коже и крови больных витилиго (University of Turin, Italy); показана эффективность эксимерного света при витилиго (Центральная государственная медицинская академия Москва, Россия).

В мировом масштабе исследованиям витилиго посвящено большое число работ, однако широкое разнообразие способов лечения данной патологии указывает на отсутствие единого подхода, что, в свою очередь, указывает на до конца не раскрытый патогенез депигментации при витилиго. Изучение в совокупности генетических, иммунологических и клинических особенностей витилиго, а также сравнительная оценка эффективности мультиволновой терапии в сочетании с местным и системным медикаментозным воздействием позволит улучшить результаты лечения витилиго и повысить качество жизни больных.

Степень изученности проблемы. Во всем мире получен ряд научных результатов, направленных на совершенствование клинико-диагностических методов исследований при витилиго, в том числе по рекомендации Европейского дерматологического форума (2013), предложены оценочные шкалы и калькуляторы: шкалы VETF, VES, SA-VES, VASI (van Geel N., 2016-2021; Pichanee Ch, 2021; Guo L, 2022), в том числе с акцентом на качество жизни (Elbuluk N, 2017), однако отсутствует консенсус в отношении единой классификации витилиго. Показана эффективность различных режимов фототерапии витилиго с использованием NB-UVB (311 нм), эксимерного света (308 нм), местного использования иммунодепрессантов – такролимуса, стероидных гормонов, липосомальных препаратов, а также системной терапии глюкокортикостероидами при прогрессировании заболевания (van Geel N., 2020; Taieb A 2007-2022; Kanwar AG, 2013; Kubelis-Lopez DE, 2021).

Проведены многочисленные исследования в странах СНГ и за рубежом по различным аспектам диагностики и лечения витилиго, появились обновленные клинические рекомендации зарубежных авторов по установлению формы и тяжести витилиго; ряд авторов указывают на повышение гормональной активности тиреоидной паренхимы при витилиго, а также связь других эндокринопатий с витилиго (Ваисов А.Ш. 1989-2022; Волошин Р.Н., 2006); генерализованная форма витилиго рассматривается как следствие реализации аутоиммунных механизмов, а локализованная – как нарушение нейрорегуляторных; меланоцитотоксическая, аутоцитотоксическая и конвергентная теории объясняют витилиго как следствие накопления токсичных соединений, мутации, аутоиммунных заболеваний, инфекции, изменения клеточного состава окружающей среды, что в совокупности создает условия для стойкой депигментации (Тальникова Е.Е., 2018). В настоящее время, по совокупным литературным данным, причины и триггеры витилиго до конца не раскрыты, доказана роль иммунологических факторов, вирусной инфекции, окислительного стресса, расстройства симпатической иннервации, дефицита витамина Д, генетической предрасположенности, однако, ни одна теория в чистом виде не может объяснить полностью патогенез витилиго.

В нашей стране на узбекской популяции Сабировым У.Ю., Саатовым Б.Т. было доказано наличие окислительного стресса при витилиго, снижение активности ферментов АОС в биоптатах депигментированных участков кожи и крови на фоне измененной активности тирозиназы, каталазы, СОД, на основании чего было предложено использование липосомальной формы антиоксидантов в комплексном лечении витилиго (Сабиров У.Ю., 2020, Саатов Б.Т., 2017); доказана эффективность ПРП терапии, обогащающей зону депигментации факторами роста, которые помогают образовать связи между меланоцитами, их адгезию и меланогенез (Тоиров Б.А., 2018). Выявлена ассоциация полиморфизмов генов IL-17 и VDR с активностью АОС при витилиго: у лиц с витилиго с неблагоприятным генотипом А/А как в полиморфизме гена VDR, так и полиморфизме гена IL17 отмечался самый высокий уровень окислительного стресса и низкое содержание СОД, развитие витилиго протекало тяжелее, чем при остальных генотипах, а у больных с генотипом G/G полиморфизма генов VDR и IL-17 отмечалась высокая эффективность лечения (Якубова А.С., 2021).

До настоящего времени нет еще достаточной четкости в определении тяжести и активности витилиго, а оценка эффективности лечения затруднительна в связи с различным методическим подходом к полученным результатам. В свете вышеизложенного актуальна разработка удобной оценочной шкалы при витилиго, которая бы послужила инструментом оценки тяжести, а также эффективности лечения; не теряет актуальности изучение триггеров, факторов риска витилиго, особенностей полиморфизма генов, участвующих в меланогенезе, а также в развитии аутоиммунных заболеваний в свете доминирующей в настоящее время аутоиммунной теории патогенеза витилиго. Для выбора режимов фототерапии крайне важно выявление степени

прогрессии заболевания, резерва репигментации и локализации процесса в виду неоднозначности ответа на фотолечение на различных участках тела. Также немаловажно учитывать качество жизни пациентов и их сопутствующие заболевания, которые могут обуславливать пусковой механизм депигментации, либо поддерживать ее. Установление генетических факторов необходимо для прогнозирования отзывчивости к лечению, что может повлиять на тактику лечебных мероприятий. Все вышеизложенное диктует необходимость продолжения научных исследований в этом направлении.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ по плану НИР Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии «Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики кожных заболеваний».

Целью исследования является разработка диагностики и комбинированного лечения несегментарного витилиго мультиволновой фототерапией с учетом генетических и клинических особенностей течения заболевания.

Задачи исследования:

изучить клиническое течение несегментарного витилиго и его связь с сопутствующими соматическими и аутоиммунными заболеваниями;

изучить качество жизни у больных витилиго и его связь с распространённостью и степенью депигментации, оценёнными по шкалам VASI, VES;

разработать шкалу оценки тяжести витилиго с учетом стадии процесса, его распространённости, психологического дистресса пациента, а также объективной оценкой степени депигментации;

на основании молекулярно-генетических исследований установить вклад однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов, вовлеченных в развитие аутоиммунных заболеваний (SNP генов TNFAIP3, REL), в развитие несегментарного витилиго и его клинические особенности;

оценить эффективность отечественного средства Провитилин в сочетании с узкополосным ультрафиолетовым излучением при 311 нм (NB-UVB) и эксимерным светом (308 нм);

при несегментарном витилиго оценить эффективность мультиволновой терапии при сочетании NB-UVB (311нм) с двумя видами лазеротерапии: Fr:CO₂ (10600нм) и YAG:Er (2940 нм);

оценить эффективность мультиволновой терапии при сочетании эксимерного света (308 нм) и лазеротерапии: Fr:CO₂ (10600нм) и YAG:Er (2940 нм);

разработать персонифицированный подход к лечению несегментарного витилиго, оценить зависимость результата лечения от сопутствующих

заболеваний, иммунологических и генетических особенностей, определяющих отзывчивость к терапии.

Объектом исследования явились 287 пациентов (148 мужчин и 139 женщин) с несегментарным витилиго в возрасте старше 18 лет (18-74 лет), обратившиеся в ГУ «РСНПМЦДВиК» в период с 2018 по 2022 гг. Все пациенты были узбекской популяции, проходили обследование и лечение стационарно и амбулаторно.

Предмет исследования составили кровь для биохимических и молекулярно-генетических исследований, биоптаты кожи для морфологических исследований.

Методы исследования. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач были применены общеклинические, инструментальные, молекулярно-генетические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

выявлены генетические особенности и сопутствующие заболевания у пациентов с витилиго, которые являются неблагоприятным преморбидным фоном, отягчающим течение заболевания;

выявлен вторичный иммунодефицит и сдвиги в иммунограмме, характерные для аутоиммунных процессов, у лиц с витилиго на фоне повышения концентрации ФНО-альфа и ИЛ-21 в крови, причем достоверно выше, чем в общей группе у лиц-носителей неблагоприятного аллеля G SNP rs 2230926;

доказан прогрессирующий характер течения витилиго и резистентность к лечению у лиц с аутоиммунным тиреоидитом при наличии неблагоприятных мутантных аллелей трех SNP гена TNFAIP3 и двух SNP гена REL;

установлена диагностическая эффективность неинвазивного метода мексаметрии и объективность показателя ИП и НИП (нормализованный индекс пигментации) для определения резерва репигментации, независимо от фототипа кожи;

разработана модифицированная шкала M-VES, учитывающая активность процесса, распространённость, степень депигментации, качество жизни, пригодная как для оценки тяжести заболевания, так и эффективности лечения;

установлены наиболее оптимальные режимы мультиволновой фототерапии: доказаны преимущества сочетания NB-UVB (311нм)+CO₂ лазера (10600 нм) с фракционным излучением, а также сочетания эксимерного света (308нм)+YAG-Er (2940нм) лазерным излучением при комбинировании с протективным и антиоксидантным эффектом крема Провитилин;

на основании сравнительной оценки различных способов, комбинированной мультиволновой фототерапии предложен персонализированный подход к лечению с учетом сопутствующих заболеваний, иммунологических и генетических особенностей, определяющих отзывчивость к терапии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны критерии оценки тяжести поражения при несегментарном витилиго, отражённые в модифицированном электронном калькуляторе M-VES, учитывающем качество жизни, объективную оценку распространённости и выраженности депигментации;

методом ROC-анализа доказана диагностическая эффективность оценки степени депигментации и резерва меланоцитов по индексам ИП и НИП ($AUC=0,977$ и $AUC=0,954$ соответственно) относительно референсного метода MART1/Мелан-А при витилиго;

показана возможность использования параметров мексаметрии и M-VES при динамическом мониторинге и оценке эффективности лечения витилиго;

разработан алгоритм диагностического поиска при витилиго с таргетным выявлением патологии щитовидной железы, заболеваний гепатобилиарной системы и аутоиммунных заболеваний, а также прогрессирующего характера заболевания;

разработан лечебный алгоритм, предусматривающий минипульс-терапию глюкокортикоидами системно при прогрессии, выявляемой на основании триады признаков, а также дифференцированный подход к мультиволновой терапии витилиго;

установлено оптимальное сочетание методов узкополосного УФО-Б и лазерной фототерапии на фоне протективного нанесения крема Провитилин при витилиго;

разработан персонифицированный подход к лечению витилиго с учетом иммунологических, генетических и клинических особенностей заболевания.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов обоснована использованием объективных критериев оценки состояния пациентов, современных методов диагностики и лечения, корректным применением методологических подходов и наборов статистического анализа, методы решения рассмотренных в диссертации проблем основываются на современных научно-практических представлениях, подходах к диагностике и комплексному лечению больных витилиго.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в расширении теоретических представлений о патогенезе витилиго и значимости однонуклеотидных полиморфизмов генов-участников аутоиммунных процессов TNFAIP3, REL в реализации генерализованного витилиго и устойчивости его к лечению. Фундаментальное значение исследования состоит в том, что его результаты наглядно демонстрируют значимость сочетания генетических факторов – носительства неблагоприятных аллелей изученных генов с развитием аутоиммунных заболеваний, патологии печени и желчевыводящих путей в развитии и прогрессировании витилиго. Выявление генетических и иммунологических особенностей у пациентов с витилиго, дифференциация активности процесса при витилиго позволило персонифицировать подход к лечению и определить приоритетный вид фототерапии при сочетании UVB и лазеротерапии, а также определить

показания к назначению мини пульс терапии ГКС и таким образом улучшить результаты лечения.

Практическая значимость исследования состоит в том, что на основании полученных результатов предложена модифицированная шкала оценки M-VES, учитывающая распространённость, стадию, активность процесса при витилиго, а также уровень психологического дистресса у пациента. Предложен объективный метод оценки выраженности депигментации по данным мексаметрии и индексу НИП, не зависящему от типа кожи по Фицпатрику. Для практического здравоохранения предложен диагностический алгоритм с акцентом на выявление сопутствующей патологии щитовидной железы, печени и аутоиммунных заболеваний у лиц с витилиго, а также критерии активности процесса, что важно для определения показаний к фототерапии. Результаты работы доказали эффективность мультиволновой фототерапии при сочетании NB-UVB (311нм)+CO₂ лазера (10600нм) с фракционным излучением, а также сочетания эксимерного света (308нм)+YAG-Er (2940нм) лазерным излучением при витилиго. Доказана эффективность мини пульс терапии ГКС и крема «Провитилин» в прекращении прогрессирования заболевания. Это позволило улучшить результаты лечения витилиго, повысить качество жизни больных, а шкала M-VES продемонстрировала свою состоятельность как для оценки тяжести витилиго на этапе диагностики, так и для оценки эффективности лечения в динамике наблюдения.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по совершенствованию диагностики и комбинированного лечения несегментарного витилиго мультиволновой фототерапией с учетом генетических и клинических особенностей течения заболевания разработаны методические рекомендации: «Витилиго касаллигини даволашда инновацион ва асосланган ёндашув» (№8н-р/1053 от 03.10.2022) и «Способ наружного лечения витилиго» (№8н-р/73 от 11.01.2023). Научное исследование направлено на совершенствование терапии больных витилиго. Внедрение в практику, разработанного метода приводит к повышению медицинской эффективности терапии, сокращению сроков лечения больных с витилиго и предупреждению развития рецидивов и осложнений заболевания. (ССВ №8н-з/32 от 12.01.2023 г.).

Полученные научные результаты по улучшению качества оказываемой медицинской помощи пациентам с несегментарной формой витилиго внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в Хорезмском, Андижанском, Ташкентском и Бухарском областном филиалах (справка Министерства Здравоохранения РУз ССВ № 8н-р/1053 12.01.2023 г. и справка РСНПМЦДВиК за №0109/128 от 27.02.2023 г.).

Совершенствование диагностики и лечения витилиго с помощью мультиволновой фототерапии позволило снизить число неудовлетворительных результатов в 1,9 раза, увеличить число отличных и хороших результатов в 90% случаев и добиться прекращения прогрессии заболевания с 55% до 1%.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации подан 1 патент на изобретение, опубликовано 19 научных работ, в том числе 10 журнальных статей, 6 из которых в республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения и списка цитированной литературы. Объем работы составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, характеризуются объекты и предметы, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние проблемы диагностики и лечения витилиго: возможности терапии с учетом аспектов патогенеза, современные технологии в комплексном лечении витилиго (обзор литературы)»** приведен обзор литературы с отражением вопросов, посвящённых медицинским и социальным аспектам витилиго; рассмотрены теории нарушения меланогенеза; представлены способы оценки тяжести витилиго, а также возможности фототерапии, лазеротерапии, местного лечения витилиго.

Вторая глава **«Характеристика материала и использованных методов исследования»** посвящена характеристике больных, а также использованным методам исследования. Под наблюдением находилось 287 больных несегментарным витилиго (148 мужчин и 139 женщин) в возрасте от 18-74 лет, обратившиеся в ГУ «РСНПМЦДВиК» в период с 2018 по 2022 гг. Средний возраст составил $28,1 \pm 1,3$ лет, давность заболевания - $42,6 \pm 3,6$ месяцев, при этом дебют витилиго сроком менее 1 года до обращения был у 114 больных (40%). Всем пациентам проведено полное клинико-лабораторное обследование, гормонального профиля щитовидной железы, определение иммунограммы, уровня ФНО-альфа, ИЛ-21 в крови, определение полиморфизма генов (SNP). Молекулярно-генетические исследования проводили в лаборатории «Kani-Med Healthcare» на базе Республиканского Национального детского центра, в рамках договора о научном сотрудничестве. Обследовано 20 больных витилиго основной группы и 40 пациентов группы популяционного контроля, т.к. были одной расы, родились

в Узбекистане, проживали в г. Ташкенте. Изучен однонуклеотидный полиморфизм (SNP) 2 генов-кандидатов: гена TNFAIP3 - rs2230926 (F127C), rs753955178) (P461P), rs146534657 (N102S); гена REL - rs142878172 (IVS10-7C>A), rs140572082 (T433A). Расчет адекватности выборки и распределение вариантов аллелей признака проверялись с использованием закона Харди-Вайнберга по уравнению $p^2 + 2pq + q^2 = 1$. Где p – частота доминантного признака (дикий тип), q - частота рецессивного признака (мутантный тип), выраженные в долях единицы. Также использованы базы данных NCBI Entrez Gene, GeneLoc, dbSNP для установления общей популяционной частоты. Оценка тяжести витилиго проведена по шкалам VASI, VES, VETF; признаки нестабильности витилиго определяли по Speeckaert R et al, 2014. Эффективность лечения оценивали по Kawakami T., 2011, с той лишь разницей, что вместо предлагаемой им VES, мы использовали M-VES.

В третьей главе диссертации «Клиническое течение витилиго, оценка прогрессирования и тяжести заболевания, иммуногенетические особенности пациентов» изложены результаты изучения анамнеза, соматической патологии и клинических проявлений витилиго, качества жизни пациентов, частоты встречаемости мутантных аллелей изученных генов у лиц с витилиго. Выявлено, что несегментарное витилиго было генерализованным в 207 (72,1%) случаев, акрофациальным – у 52 (18,1%), универсальным – у 5 (1,7%), встречалось одинаково часто у мужчин и женщин (М/Ж =1,08), с дебютом в возрасте до 30 лет, при этом дебют витилиго сроком менее 1 года до обращения был у 114 больных (40%), давность до 2 лет – у 53 (18%), от 2 до 5 лет – у 54 (18,8%), 5-10 лет – 54 (18,8%). В наших наблюдениях у лиц с витилиго преобладали III и IV типы кожи по Фицпатрику: 51% и 38% соответственно, лиц с V и VI типом не было. Нестабильное витилиго было выявлено у 122 (42,5%) пациентов. Активность процесса (нестабильное течение) характеризовалась наличием 4 признаков: «фестончатым» витилиго, трехцветным витилиго, наличием феномена Кебнера, увеличением площади имеющихся очагов и появлением новых в течении последних месяцев (рис.). Стабильное витилиго было у 165 (57,5%) наших пациентов.



В зависимости от формы заболевания (генерализованное, акрофациальное, универсальное, смешанное, витилиго слизистых оболочек) нами не выявлено достоверных отличий по количеству пациентов со стабильным и нестабильным витилиго.

Изучение анамнестических данных показало, что дебют заболевания у 100 (35%) пациентов был связан с психоэмоциональным стрессом, в 43 (15%) случаях – с соматической патологией, семейные случаи витилиго составили 63 (21,9%), лиц с аутоиммунными заболеваниями (АИЗ) в анамнезе было 26 (9,1%). В остальных случаях пациенты не могли указать причину дебюта заболевания. Обращает внимание тот факт, что аутоиммунные заболевания (АИЗ) в анамнезе назвали лишь 26 из 287 больных витилиго, равно как и глистные инвазии, хотя углубленное обследование позволило выявить АИЗ у 61 (21,2%) больных, глистную инвазию – у 42 (14,6%), частота встречаемости избыточного веса и ожирения была сравнима с общепопуляционной, а заболевания печени и желчных путей, анемия, заболевания щитовидной железы, аутоиммунные заболевания встречались у лиц с витилиго достоверно чаще ($p < 0,05$) (табл.1).

Таблица 1

Соматические заболевания у больных витилиго

Фактор	Основная группа, n=287		Контрольная группа, n=40		p	RR
	n	%	n	%		
Стрессовые ситуации на работе/в семье	43	15,0	6	15,0	$P > 0,05$	1,00
Семейный анамнез витилиго	63	22,0	0	0,0	$P < 0,05$	-
Аутоиммунные заболевания (тиреоидит, РА, аллопеция, СД-1)	61	21,3	1	2,5	$P < 0,05$	10,53
Дисфункция щитовидной железы	137	47,7	2	5,0	$P < 0,05$	17,35
Ожирение	19	6,6	2	5,0	$p > 0,05$	1,35
Избыточный вес	136	47,4	16	40,0	$p > 0,05$	1,35
СД2 типа	18	6,3	0	0,0	$P < 0,05$	-
Артериальная гипертензия	29	10,1	3	7,5	$p > 0,05$	1,39
ИБС	10	3,5	1	2,5	$p > 0,05$	1,41
Кардиомиопатия	1	0,3	0	0,0	$p > 0,05$	-
Заболевания печени и желчного пузыря	47	16,4	3	7,5	$P < 0,05$	2,42
Заболевания ЛОР-органов	8	2,8	1	2,5	$p > 0,05$	1,12
Заболевания органов дыхания	22	7,7	2	5,0	$p > 0,05$	1,58
Заболевания почек и МВП	12	4,2	1	2,5	$p > 0,05$	1,70
Заболевания органов репродуктивной системы	9	3,1	1	2,5	$p > 0,05$	1,26
Аллергия	18	6,3	1	2,5	$P < 0,05$	2,61
Заболевания кожи	16	5,6	2	5,0	$p > 0,05$	1,12
Анемия	138	48,1	5	12,5	$P < 0,05$	6,48

Наличие <i>H. pylori</i>	16	5,6	2	5,0	p>0,05	1,12
Наличие глистной инвазии (IgG <i>Lamblia intestinalis</i> , IgG <i>Ascaris lumbricoides</i>)	42	14,6	1	2,5	P<0,05	6,69
Наличие инфекции (IgG <i>Candida albicans</i> , IgG <i>Helicobacter pylori</i> , IgG <i>Aspergillus fumigatus</i>)	11	3,8	0	0,0	P<0,05	-
ВСЕГО	186	64,8	19	47,5	P<0,05	2,04

В контрольной группе сопутствующая патология встречалась достоверно реже – 47,5% против 64,8% (p<0,05). Как показали наши наблюдения, в структуре аутоиммунных заболеваний у лиц с витилиго преобладали аутоиммунное поражение щитовидной железы с высоким уровнем антиТПО, проявлениями гипо- и гипертиреоза, что было расценено как аутоиммунный тиреоидит у 56 (19,5%) больных, СД-1 типа был у 2 (0,7%), РА был у 1 больного (0,3%), аллопеция – у 2 (0,7%). При этом повышение анти-ТПО было у 69 (24,8%) пациентов, гипотиреоз был выявлен у 67 (23,3%), гипертиреоз с увеличением Т4 и Т3 – у 137 (47,7%), снижение ТТГ – у 69 (24%). У 15 больных повышение анти-ТПО было более, чем в 10 раз от верхнего предела референс-интервала, достигая 385,5 IU/ml.

Дисфункция щитовидной железы имела место у почти половины больных витилиго, тогда как в контрольной группе лишь у 2 пациентов (5%), что статистически значимо реже. Наличие глистной инвазии по результатам ИФА-анализа (паразитарный комплекс IgG *Lamblia intestinalis*, IgG *Ascaris lumbricoides*) выявлено у 42 (14,6%), антитела к *H. pylori* – у 16 (5,6%), наличие инфекции (IgG *Candida albicans*, IgG *Helicobacter pylori*, IgG *Aspergillus fumigatus*) – у 11 (3,8%) пациентов основной группы.

Средние значения показателей статуса щитовидной железы у больных витилиго имели широкий размах колебаний, однако для параметров ТТГ, Т4, анти-ТПО различия носили статистически значимый характер при p<0,05 (табл.2).

Таблица 2

Уровень Т3, Т4, анти-ТПО, ТТГ у больных витилиго

Показатель	Референс интервал	Контрольная группа	Основная группа	p
ТТГ, мкIU/мл	0,3-4,5	0,84±0,2	3,83± 1,24	P<0,05
свТ3, пг/мл	2,0-4,2	2,84± 0,12	3,07± 0,99	P>0,05
свТ4, пг/мл	8,9-17,2	15,1± 0,4	35,1± 2,39	P<0,05
Анти-ТПО, IU/мл	Менее 30	5,7± 1,0	54,4± 9,87	P<0,05

Изучение статуса витамина Д у пациентов с витилиго показало его нормальный уровень лишь у 55 (19,2%) пациентов, недостаточность витамина Д была у 103 (35,9%), дефицит менее 20 нг/мл – у 129 (44,9%) больных. При

этом в контрольной группе недостаточность витамина Д была у 3 (7,5%), дефицит – у 4 (10%) лиц, что достоверно реже, чем у больных с витилиго ($p < 0,05$). Средний уровень 25-ОНД3 составил $24,1 \pm 1,5$, тогда как в контрольной группе – $32,0 \pm 0,3$ нг/мл. Анемия у больных витилиго встречалась достоверно чаще, чем у лиц контрольной группы (48,1% против 12,5%, $p < 0,05$), хотя средние по группе показатели гемоглобина и эритроцитов составили $131,3 \pm 1,02$ г/л и $5,47 \pm 0,98$ соответственно.

Также у 97 (33,8%) пациентов основной группы наблюдалась дислипидемия в виде гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, хотя средние значения уровня общего холестерина и ТГ достоверно не отличались между группами. Гипергликемия в сочетании с увеличением гликированного гемоглобина имела место у 20 (6,9%) пациентов основной группы, у которых был СД-2 ($n=18$) и СД-1 типа ($n=2$), у 47 (16,4%) имела место гипергликемия в пределах до 7 ммоль/л, указывающая на нарушения толерантности к глюкозе, а также стрессовую гипергликемию.

Изучение однонуклеотидных полиморфизмов генов – кандидатов, вовлеченных в аутоиммунные заболевания, у больных витилиго показало, что отклонения ожидаемых и наблюдаемых частот распределения аллелей генотипов полиморфизма генов-кандидатов по распределению закона Харди-Вайнберга не было, за исключением (rs140572082) T433A гена REL, для которого в группе контроля не было ни в одном случае мутантного варианта аллеля. Этот факт требует дальнейшего изучения, причем с учетом того, что популяционная частота данного SNP составляет менее 0,0005.

Мы должны заметить, что, если аллель встречается в здоровой популяции с высокой частотой, то его можно считать доброкачественным или вероятно-доброкачественным (частота = 0,1-0,01), если он встречается реже – с частотой 0,001, то его значимость для патологии не уточнена, если с частотой 0,0001 – то он является вероятным патогенным, а если с частотой 0,00001 – явно патогенным, носительство его ведет к гибели организма.

Из выбранных нами генов и их полиморфизмов, по данным баз TOPMED, GnomAD, dbSNP, мутантный аллель G для rs2230926 (F127C) гена TNFAIP3 был вероятно доброкачественным, мутантный аллель G для rs753955178 (P461P) гена TNFAIP3 – с неизвестной значимостью, мутантный аллель G rs146534657 (N102S) гена TNFAIP3 – также с неуточненной значимостью, мутантный аллель A rs142878172 (IVS10-7C>A) гена REL - с неуточненной значимостью, а мутантный аллель G rs140572082 (T433A) гена REL – был вероятным патогенным, т.к. не характерен для популяции. Возможно, именно с этим и связано его отсутствие в группе контроля. В тоже время, наличие этого аллеля у пациентов с витилиго и значимость аллеля в развитии данного заболевания требует уточнения.

В целом, как показали наши исследования, рисковыми по витилиго были аллели G для rs2230926 (F127C) гена TNFAIP3 с RR = 6,4; мутантный аллель G rs753955178 (P461P) гена TNFAIP3 при RR = 4,15; мутантный аллель G для rs146534657 (N102S) гена TNFAIP3 при RR = 4,15; мутантный аллель A для rs142878172 (IVS10-7C>A) гена REL при RR = 4,15. Т.е., изучение

однонуклеотидных полиморфизмов генов обратного регулятора ФНО-альфа TNFAIP3, продукт которого обладает протективным эффектом, выявило, что у больных витилиго были мутантные аллели по всем 3 изученным полиморфизмам для развития данной патологии. Популяционная частота неблагоприятного аллеля G rs2230926 по данным различных информационных источников варьирует от 0,04 до 0,14: G=0.046627 (16595/355906, ALFA), G=0.140202 (37110/264690, TOPMED), G=0.134318 (18826/140160, GnomAD). Распределение этого аллеля в различных этнических группах также варьирует, чаще встречаясь у африканцев, составляя почти 45% (G=0.451), реже – у азиатов, составляя около 4,4% (G=0.0437). В наших наблюдениях частота мутантного аллеля G гена TNFAIP3 rs2230926 составила 7,5% в основной группе и 1,25% в группе контроля ($\chi^2= 3,86$; $p<0,05$), что указывает на его присутствие в изучаемой здоровой узбекской популяции и значимое увеличение при витилиго при RR=6,4.

Мутация в экзоне 3 (rs2230926 380T>G; F127C), ведет к потере способности A20 ингибировать сигналинг воспалительных каскадов на примере лимфомы ЩЖ и ревматоидного артрита, полиморфизм в гене TNFAIP3 ассоциирован с артериитом Такаясу, тогда как сигнальные пути STAT4, BANK1, BLK, and TNFSF4 при этом остаются интактными [Gaballah N, 2021]. В обзоре Lee MH, посвящённом механизмам аутоиммунитета и значимости при этом отрицательных регуляторов ФНО-альфа и ингибиторов каспаз, было показано, что A20 C103A клетки – т.е. клетки с полиморфизмом гена TNFAIP3 rs2230926, демонстрируют повышение выброса факторов, привлекающих нейтрофилы, а также способствующих продукции аутоантител к цитрулиновым эпитопам [Lee MH, 2022], снижается способность A20 блокировать NF-карраВ сигнальный путь, что сопровождается реализацией воспалительных каскадов. Наши наблюдения показали, что у всех 3х носителей неблагоприятного мутантного аллеля G rs2230926 гена TNFAIP3 выявлен аутоиммунный тиреоидит с высоким уровнем анти-ТПО, при этом гипофункция ЩЖ была у 2 больных, а изолированное повышение ТТГ и анти-ТПО при нормальном уровне Т3 и Т4 (эутиреоидное состояние) - у одного пациента. До обращения к нам ни один из пациентов не был обследован на статус щитовидной железы. Витилиго протекало у них в генерализованной форме, длительно – более 2 лет, было резистентным к лечению.

О полиморфизме rs753955178 гена TNFAIP3 в литературе значительно меньше указаний, нет данных о связи его с заболеваниями, однако показано, что референсный аллель – А, вариантный аллель – G. Полиморфизм rs146534657 гена TNFAIP3 (TNFAIP3):c.305A>G (p.Asn102Ser) характеризует миссенс мутацию, которая встречается с частотой менее 1,3% (Global minor allele frequency (GMAF)=0.01298 (G)). О связи данного полиморфизма с витилиго данных в литературе нет, но есть подтверждение связи данного полиморфизма с аутоиммунными заболеваниями – семейным аутоиммунным синдромом, болезнью Бехчета (по данным лаборатории ARUP Laboratories, Molecular Genetics and Genomics, 2021г). В наших наблюдениях мутантный

неблагоприятный аллель G SNP rs753955178 гена TNFAIP3 встречался в основной группе с частотой 5% против 1,25% в контрольной ($\chi^2=1,34$; $p>0,05$), что статистически не значимо; общая популяционная частота этого аллеля составляет 0,29% (0,29-1,3%), т.е. полученные нами данные согласуются с литературными и указывают то, что распределение мутантного аллеля при витилиго и в популяции статистически значимо не отличается. Относительный риск развития витилиго в данном случае носительства неблагоприятного аллеля G для rs753955178 составил 4,15, и требует большего числа наблюдений для установления значимости данной мутации для развития витилиго.

Результаты изучения однонуклеотидного полиморфизма rs146534657 N102S гена TNFAIP3 были аналогичными, RR составил 4,15, а частота мутантного аллеля составила 5% против 1,25 в контроле ($\chi^2=1,34$; $p>0,05$).

Таким образом, как показали результаты изучения гена отрицательного регулятора ФНО-альфа TNFAIP3, однонуклеотидный полиморфизм rs2230926 при носительстве неблагоприятного аллеля G имеет значимый риск развития витилиго при RR=6,4 и в 100% случаев сочетается с аутоиммунным тиреоидитом, носительство неблагоприятных аллелей G двух других полиморфизмов гена TNFAIP3 (rs753955178 и rs146534657) сочетается с аутоиммунным тиреоидитом в 50% наблюдений. В целом, у носителей неблагоприятных аллелей трех изученных SNP гена TNFAIP3 в 75% случаев имеет место аутоиммунная патология щитовидной железы, в 100% заболевание трудно поддается лечению, протекает более 2 лет. Это указывает на то, что при мутации в гене отрицательного регулятора ФНО-альфа витилиго имеет резистентность к лечению, склонность к прогрессированию, протекает на фоне аутоиммунного процесса.

Полученные нами результаты изучения полиморфизма протоонкогенов из семейства генов REL, показали, что мутантный аллель A SNP rs142878172 IVS10-7C>A гена REL встречался с частотой 5% в опытной группе против 1,25% в контроле, а популяционная частота этого аллеля составляет 0,36% - 0,76%. Статистическая обработка данных показала, что различия между опытной и контрольной группой в наших исследованиях были не значимыми ($p>0,05$), однако, выявлена достоверная разница между частотой неблагоприятного аллеля A rs142878172 в опытной группе и популяционной частотой – 5% против 0,36%, что указывает на некоторую значимость данного SNP в развитии витилиго, т.к. RR составил 4,15. Течение витилиго у 2-х пациентов с данным полиморфизмом было акрофациальным в 1 случае и генерализованным - во втором случае, давность заболевания составила 5,5 лет и 3,2 года соответственно, у пациента с генерализованным витилиго имели место признаки прогрессии заболевания. Статус щитовидной железы был без особенностей, у 1 пациента были выявлены IgG *H.pylori* и хронический холецистит, избыточная масса тела.

При изучении полиморфизма rs140572082 T433A гена REL нами был выявлен мутантный аллель G у 2 пациентов опытной группы (5%), и ни в одном случае в контроле, тогда как популяционная частота этого аллеля по

литературным данным составляет 0,054%-0,2%. Сравнивая наши данные с общепопуляционными, отметим, что встречаемость мутантного аллеля была в 100 раз выше, а отсутствие выявления данного аллеля в контрольной группе свидетельствует о малом количестве наблюдений.

У двух пациентов с наличием мутантного аллеля G SNP rs140572082 витилиго было генерализованным, у одного из пациентов были IgG candida, а в иммунограмме выявлен вторичный иммунодефицит. Обратил внимание тот факт, что у этого пациента выявлены мутантные аллели по обоим изученным полиморфизмам гена REL.

Полученная нами информация относительно значимости SNP гена REL нуждается в дополнительных исследованиях, что, вероятно, подтвердит значимость мутаций в гене REL для развития витилиго, учитывая универсальность регулируемого данным геном сигнального пути NF-kB реализации апоптоза, окислительного стресса и синтеза провоспалительных цитокинов. Отметим, что в литературе есть много данных о значимости этих протоонкогенов для регуляции провоспалительных сигнальных путей.

Наши результаты дополняют представления о значимости провоспалительных генов в патогенезе витилиго в узбекской популяции: так, Якубовой А. было показано, что SNP G-197A гена ИЛ-17 является самостоятельным маркером и ассоциируется с более высоким уровнем ИЛ-17 при витилиго, однако значимость данного SNP при витилиго требует дальнейших исследований. Нами также выявлен высокий уровень провоспалительных и проапоптотических цитокинов, у больных витилиго и проведен анализ этих показателей в зависимости от генетического полиморфизма генов REL и TNFAIP3. Средний уровень ФНО-альфа был выше референс интервала и данных контрольной группы, что доказывает вклад как воспаления, так и апоптоза в реализацию депигментации при витилиго.

Мы акцентировали свое внимание на уровне ФНО-альфа и ИЛ-21 именно у тех пациентов, у кого имелся неблагоприятный аллель по изученным нами SNP генов REL и TNFAIP3. Результат показал, что у них концентрация ФНО-альфа была достоверно выше, чем среди остальных пациентов основной группы: $12,1 \pm 0,3$ у пациентов-носители мутантных аллелей ($n=10$) против $8,63 \pm 1,03$ в основной группе ($p < 0,05$).

Оценку распространённости процесса по калькулятору VES проводили с помощью приложения (<https://www.vitiligo-calculator.com>). Рассчитывали BSA, а также степень депигментации; также использовали шкалу VASI (рис.), однако эти шкалы не учитывают качество жизни пациентов, в шкале VASI не предусмотрено оценивать поражение на лице. В связи с этим мы предложили свои модификации – M-VES, M-VASI с учетом поражения лица и ДИКЖ. Как показали наши результаты, имели место достоверные отличия параметра ДИКЖ в зависимости от наличия поражения лица: $19,6 \pm 0,4$ баллов против $11,3 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), т.е. у пациентов с локализацией очагов поражения на лице ДИКЖ был выше в 1,7 раза ($p < 0,05$). У пациентов с прогрессированием заболевания ДИКЖ также был выше в 1,4 раза, чем при стабильном витилиго: $18,1 \pm 0,5$ против $13,5 \pm 0,4$ баллов ($p < 0,05$).

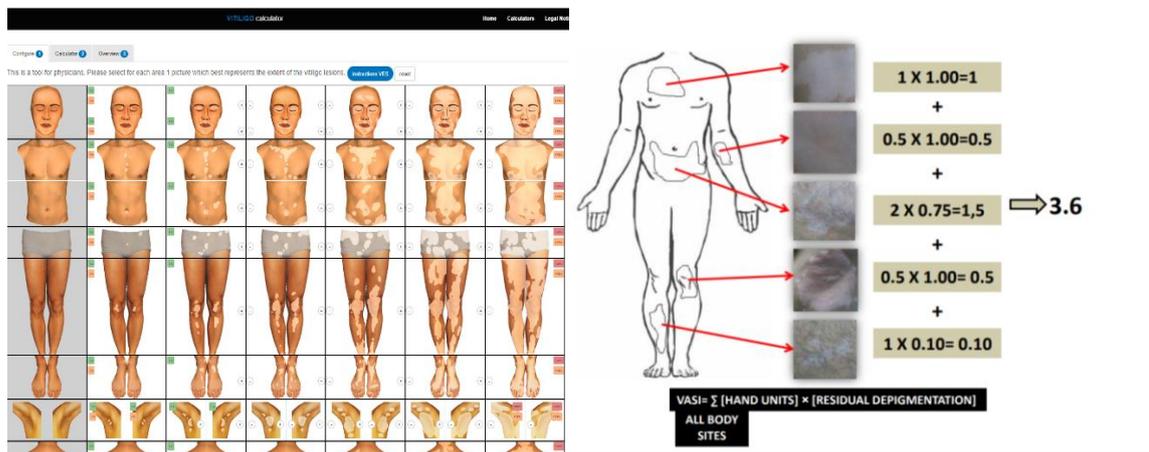


Рис. Калькулятор VES, шкала VASI.

Причинно-следственные связи этого трудно раскрыть, ибо возникает порочный круг: стресс – депигментация – стресс – прогрессирование витилиго – стресс. Возможно, это связано с тем, что эмоции – это сумма эндокринно-вегетативных реакций, а центральная нервная и вегетативная нервная система теснейшим образом взаимодействует с иммунной системой на уровне нейромедиаторов, медиаторов воспаления и факторов роста. Отметим, что в рекомендациях Британской ассоциации дерматологов (BAD), составленных на основании анализа существующих публикаций по витилиго (9600 работ, из которых 13 систематических обзоров), на первом месте стоит рекомендация «проведения скрининга всех пациентов с витилиго на уровень психологического дистресса во время первичного осмотра».

Разработанная нами модификация шкалы VASI (M-VASI) включала введение еще одной составляющей – «лицо» и коэффициентов для пересчета показателя при локализации процесса на лице и кистях рук: коэффициент равен 2, т.к. по опроснику качества жизни ДИКЖ мы выявили, что качество жизни при такой локализации процесса в 1,7-2,0 раза ниже, чем у других пациентов с витилиго. Оценка показателей по M-VASI показала, что средний бал увеличился за счет введенных коэффициентов и составил $5,32 \pm 0,97$, минимальное значение было 1,75, максимальное – 10,9 баллов. Коэффициент корреляции M-VASI со шкалой VASI составил $r=0,992$ ($p<0,0001$), что характеризует связь как сильную, прямую, достоверную и доказывает информативность M-VASI, сравнимую с таковой у общепринятой шкалы VASI. При этом коэффициент корреляции M-VASI со шкалой ДИКЖ составил $r=0,455$ ($p<0,05$), что характеризует связь как достоверную прямую средней силы, тогда как корреляции показателя VASI с ДИКЖ не было (при $r=-0,196$, $p=0,674$).

Предлагаемая нами модификация VES состояла в суммировании показателя BSA, высчитываемого компьютерной программой автоматически, и балла по ДИКЖ: $M-VES = VES + \text{ДИКЖ}$ (табл.).

Таблица 3.

Показатели по VASI, M-VASI, VES, M-VES и ДИКЖ у больных витилиго

Форма витилиго	VASI	M-VASI	VES	M-VES	ДИКЖ
Генерализованное	7,4±0,5	8,9±0,9	12,5± 3,3	34,0±6,6	16,0±1,2
Акрофациальное	4,25±0,4*	6,25±0,4*	3,43±0,13*	18,8±4,3*	18,3±0,7
Универсальное	5,1±0,4*	5,1±0,3*	19,5±0,9*	28,3±3,3	16,1±0,5
Смешанное	5,3±0,2*	4,9±0,2*	4,2±0,8*	12,5±1,3*	12,0±0,3*
Витилиго слизистых оболочек	2,7±0,2*	2,8±0,2*	4,1±0,3*	9,0±1,0*	8,0±0,3*
У всех больных	4,22± 0,73	5,32±0,97	13,8±7,5	28,3±6,9	14,4±0,8

*- статистически значимо относительно генерализованной формы при $p < 0,05$.

Корреляционный анализ VES и M-VES показал наличие прямой сильной связи при $r=0,954$, $p=0008$; связь VES / ДИКЖ была слабой недостоверной $r=0,231$, $p=0,219$; тогда как связь M-VES / ДИКЖ была средней силы и достоверной при $r=0,531$, $p=0,045$. Эти результаты показывают, что M-VES сильно коррелирует с VES, т.е. не искажает результат VES, а также еще и учитывает качество жизни пациента Модифицированные нами шкалы M-VASI и M-VES коррелировали с ДИКЖ при $r=0,455$ и $r=0,531$ соответственно, без искажения результатов оценки площади и выраженности депигментации, рассчитанных по VASI и VES, о чем свидетельствует корреляция VASI/M-VASI и VES/M-VES при $r= 0,99$ и $r=0,95$ соответственно, что позволяет использовать их как инструмент оценки состояния пациента и эффективности лечения.

Объективная оценка степени депигментации и резерва меланоцитов может быть проведена мексаметрией, т.к. данные ROC-анализа доказали валидность мексаметрии относительно референс метода - иммуногистохимического исследования с определением МеланА MART1: площадь под кривой AUC была близка к 1,0 для ИП ($AUC=0,977$; $95CI=0,872-1,0$) и ($AUC=0,954$; $95CI=0,836-0,995$) нормализованного индекса пигментации НИП. НИП не зависит от фототипа кожи и количественно показывает разницу между ИП здоровой и депигментированной зоны у больного, регресс НИП может быть использован как объективный критерий репигментации и для определения резерва репигментации. Оценка связи результата лечения с резервом для репигментации-содержанием резидуальных меланоцитов по данным мексаметрии показала, что хорошие и отличные результаты наблюдались у пациентов с исходным ИП более 7УЕ и НИП более 2,0, о чем свидетельствовали данные ROC-анализа. Пороги отсечения для прогноза хорошего и отличного результата репигментации составили ИП > 7 для ИП с чувствительностью 100% и специфичностью 90%; для НИП > 2 с чувствительностью 100% и специфичностью 95%.

Учитывая полученные нами данные о клиническом течении витилиго, высокой частоте сопутствующих заболеваний, особенно аутоиммунного характера, резко сниженное качество жизни пациентов, а также значимые мутации генов-регуляторов иммунного ответа и сдвиги в иммунограмме, нами предложена схема обследования пациентов с витилиго. Стратегия

обследования пациента при витилиго имеет обязательной составляющей целенаправленное выявление сопутствующей патологии, установление статуса витамина Д, изучение уровня гормонов щитовидной железы, консультации эндокринолога и лечение АИЗ.

В четвертой главе диссертации «Сравнительная оценка результатов комбинированного лечения витилиго» отражены сравнительные результаты внедрения предложенных способов комбинированного лечения витилиго. Учитывая отсутствие универсальной теории, объясняющей патогенез витилиго, на наш взгляд, оправдано придерживаться персонифицированного подхода, учитывающего состояние пациента, его физическое и психическое здоровье, а также резервы репигментации, которые определяются по данным неинвазивного метода мексаметрии. В зависимости от проведенного лечения все больные были разделены на 4 группы (табл.4.1).

Распределение больных в зависимости от вида терапии

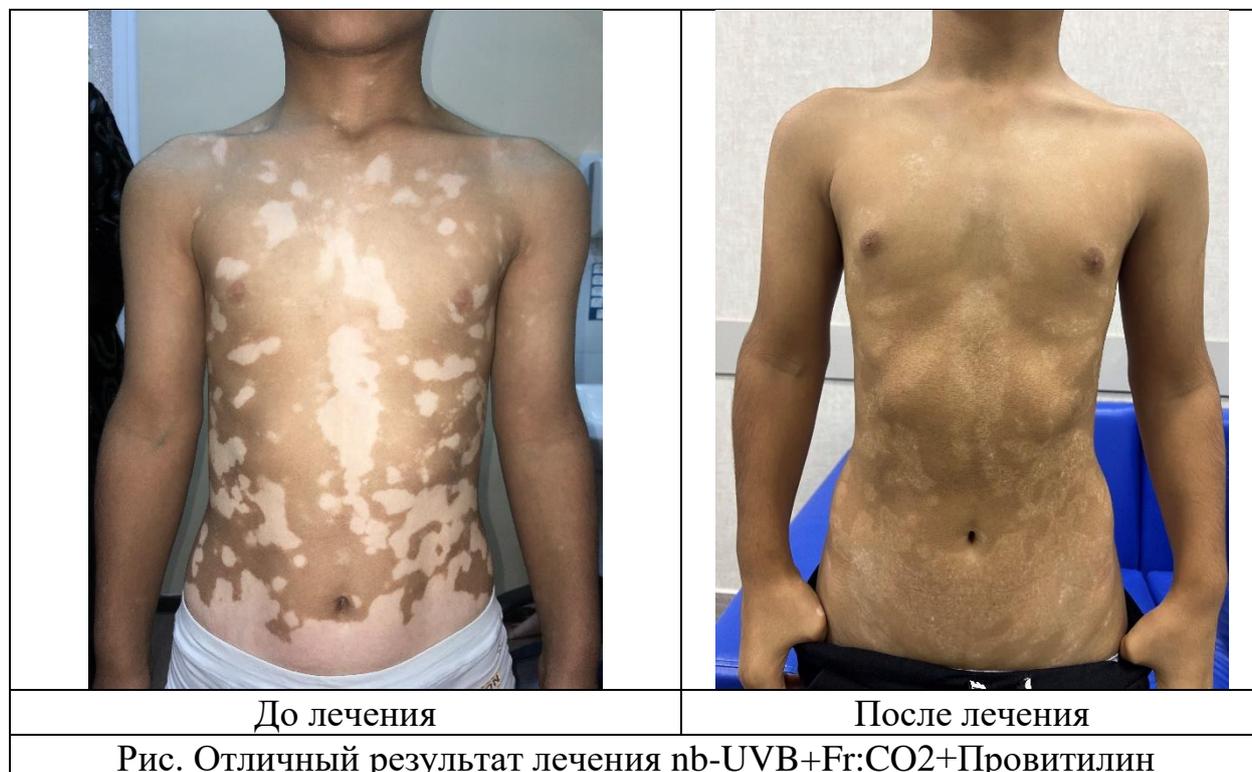
Тип фототерапии	Течение витилиго	1 группа, n	2 группа n	3 группа n	4 группа, n	Всего, n
NB-UVB	Нестабильное	50	35	16	21	122
	Стабильное	0	0	29	37	66
	всего	50	35	45	58	188
Эксимерный свет	Нестабильное	0	0	0	0	0
	Стабильное	19	24	16	18	77
	всего	19	24	16	18	77
PUVA	Нестабильное	0	0	0	0	0
	Стабильное	22	0	0	0	22
	всего	22	0	0	0	22
ИТОГО		91	59	61	76	287

Первая группа пациентов получила монофототерапию (NB-UVB, либо эксимерный свет, либо PUVA). Вторая группа больных получила монофототерапию (NB-UVB, либо эксимерным светом) в сочетании с нанесением крема «Провитилин». Третья и четвертая группы получили мультиволновую комбинированную фототерапию. В 3 группе применили 2 комбинации NB-UVB с лазеротерапией: NB-UVB (311 нм) + CO₂-лазер (10600 нм) + Провитилин, и NB-UVB (311 нм) + YAG: Er (2940 нм) +Провитилин. Четвертая группа получила облучение эксимерным светом (308 нм) в сочетаниях с лазерами (YAG: Er 2940 нм, либо CO₂-лазер 10600 нм) и «Провитилином» местно. PUVA, NB-UVB фототерапию проводили на установке NEOLUX Series 3 (“Daavlin” USA), в режиме 3-5 раза в неделю. Лечение с помощью эксимерного света проводили на установке Excilite μ 308nm (ДЕКА, Italy). Лазерное облучение проводили двумя типами лазеров. Применяли фракционный лазер Fr:CO₂ с длиной волны 10 600 нм, облучение проводили на установке SmartXide с технологией Punto (ДЕКА, Italy) во фракционном режиме 10W, 800 ms, 10600 nm. Также применяли эрбиевый лазер. Лазерное облучение эрбиевым лазером YAG: Er проводили на установке Harmony XL Pro (Alma Lasers, Израиль), в режиме абляции, с насадкой 9*9 мм, при длине волны 2940 нм, 1800 Дж/см². Выполнялось 1-2 лазерных прохода каждые 10 дней 6-8 сеансов. На

высокую эффективность, однако, при большем количестве отличных результатов в подгруппе NB-UVB+Fr:CO2+Провитилин: 73,3% против 58,6% в подгруппе NB-UVB+YAG:Er+Провитилин ($p<0,05$). При сочетании эксимерного света 308 нм и эрбиевого лазера YAG-Er 2940 нм количество отличных результатов было 83,3% против 75% в подгруппе эксимерный свет +Fr:CO2+Провитилин ($p<0,05$), общая эффективность в подгруппе Эксимерный свет+YAG:Er+Провитилин составила 100% против 93,8% при использовании Эксимерный свет+Fr:CO2+Провитилин ($p>0,05$).

Рез-т	NB-UVB n=50		Эксимерный свет n=19		NB-UVB+Провитилин, n=35		Эксимерный свет+Провитилин, n=24		NB-UVB+Fr:CO2+Провитилин n=45		NB-UVB+YAG:Er+Провитилин n=58		Эксимерный свет+Fr:CO2+Провитилин, n=16		Эксимерный свет+YAG:Er+Провитилин, n=18	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Отл	17	34,0	10	52,6	18	51,4	12	50,0	33	73,3	34*	58,6	12	75	15*	83,3
Хор	16	32,0	7	36,8	8	22,9	10	41,7	5	11,1	13*	22,4	3	18,8	3	16,7
Удов	11	22,0	2	10,5	7	20,0	2	8,3	7	15,6	8	13,8	1	6,2	0*	0,0
Неуд	2	4,0	0	0,0	2	5,7	0	0,0	0	0,0	3*	5,2	0	0	0	0,0
Ухудш	4	6,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0	0	0,0
ВСЕГО	50	100	19	100	35	100	24	100	45	100	58	100	16	100	18	100

Комбинированная мультиволновая фототерапия оказалась наиболее результативной относительно моноволновой фототерапии, что позволило достичь отличных и хороших результатов лечения в 84,4% в подгруппе NB-UVB+Fr:CO2+Провитилин и в 100% в подгруппе Эксимерный свет+YAG:Er+Провитилин, а также позволило установить синергизм УФО и лазеротерапии витилиго при модулирующем действии Провитилина (рис.).





Исходя из собственных результатов, мы предлагаем гипотезу, согласно которой, лазеры (CO₂, эрибиевый) обеспечивают абляцию и фототермолиз с образованием микротермальной лечебной зоны - каналов для проникновения как лекарств (Провитилина), так и медиаторов и хемокинов – регуляторов клеточного деления и апоптоза вглубь кожи, а также их миграцию в эпидермис, где и реализуются их эффекты на уровне меланоцитов и кератиноцитов. За счет фототермолиза гибнет часть поврежденных клеток, освобождая место для развития здоровых, которые при благоприятной среде с оптимальным количеством микроэлементов, антиоксидантов могут обеспечить меланогенез и репигментацию кожи. Биостимулирующее действие УФО и эксимерного света при этом усиливается, реализуется их иммуносупрессивное и иммуномодулирующее действие в коже. Для подтверждения наша гипотеза нуждается в дальнейших морфологических и иммуно-гистохимических исследованиях. В тоже время, нами было выявлено, что при носительстве неблагоприятных аллелей генов REL, TNFAIP3, эффективность фототерапии низкая, что может быть обусловлено дефицитом продуктов данных генов, участвующих в провоспалительных и антиапоптотических каскадах.

Таким образом, при мультиволновой терапии эффект реализуется как в глубоких слоях кожи, так и на уровне эпидермиса, проявляется фототермолизом, биомодуляцией, изменением физико-химических свойств ткани, а Провитилин за счет своего сбалансированного состава, обеспечивает протективный эффект от побочного действия лазеров и создает благоприятную микросреду для реализации эффектов ростовых факторов, выделяемых при стимуляции фототерапией. Одним из значимых, на наш взгляд, результатов работы является выявленный нами синергизм

мультиволновой терапии, когда лучший результат был при сочетании излучения в диапазоне 311 нм и 10600 нм (NB-UBV + CO₂ лазер), а также при излучении 308 нм и 2940 нм (экцимерный свет+эрбиевый лазер). В целом, из 287 пациентов отличный результат был у 161 (56,1%), хороший – у 71 (24,7%), удовлетворительный – у 42 (14,6%), неудовлетворительный – у 9 (3,1%), прогрессирование – у 4 (1,4%). Оценка связи результата лечения с резервом для репигментации- содержанием резидуальных меланоцитов по данным мексаметрии показала, что хорошие и отличные результаты наблюдались у пациентов с исходным ИП более 7УЕ и НИП более 2,0, о чем свидетельствовали данные ROC-анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Клинически витилиго в 72,1% случаев имеет генерализованный характер, развивается на фоне сопутствующей аутоиммунной патологии в 21,3% случаев, анемии (42,1%), дефицита витамина Д (80,8%), заболеваний печени и желчного пузыря (16,4%), сопровождается проявлениями гипо/гипертиреоза в 47,7% случаев.

2. Качество жизни у больных витилиго по ДИКЖ было резко снижено: $14,4 \pm 0,8$ баллов против $1,5 \pm 0,2$ баллов в контрольной группе, а также с достоверной разницей в показателе ДИКЖ в зависимости от формы заболевания: у лиц с акрофациальным витилиго ДИКЖ составил $19,6 \pm 0,4$ баллов против $11,3 \pm 0,2$ баллов ($p < 0,05$) при генерализованном витилиго без поражения лица, что указывает на высокий уровень психо-эмоционального дистресса.

3. Совокупная оценка распространённости процесса, степени депигментации по калькулятору VES, либо шкале VASI и качества жизни по ДИКЖ, отраженная в шкале M-VES, M-VASI позволяет судить о тяжести витилиго с учетом психоэмоционального дистресса.

4. Модифицированные шкалы M-VASI и M-VES коррелировали с ДИКЖ при $r = 0,455$ и $r = 0,531$ соответственно, без искажения результатов оценки площади и выраженности депигментации, рассчитанных по VASI и VES, о чем свидетельствует корреляция VASI/M-VASI и VES/M-VES при $r = 0,99$ и $r = 0,95$ соответственно.

5. Наличие мутантного аллеля G rs2230926 F127C гена TNFAIP3 является статистически значимым в развитии витилиго при RR=6,4; ассоциируется с аутоиммунным тиреоидитом, а неблагоприятные аллели SNP rs753955178 P461P и rs146534657 N102S гена TNFAIP3 встречаются с одинаковой частотой как при витилиго (5%), так и в общей популяции (0,2-1,2%), $p > 0,05$, но их носительство сочетается с аутоиммунным тиреоидитом в 50% наблюдений, а в целом, у носителей неблагоприятных аллелей трех изученных SNP гена TNFAIP3 в 75% случаев имеет место аутоиммунная патология щитовидной железы, в 100% заболевание трудно поддается лечению. Наличие мутантных, неблагоприятных аллелей полиморфизма гена REL имело место у больных витилиго в виде гетерозиготного генотипа, частота встречаемости их

достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе (5% против 1,25%), но ассоциировалось с плохим результатом лечения витилиго.

6. Общая эффективность монофототерапии была наилучшей при использовании эксимерного света – 89,5%, при NB-UVB она составила 66%, при PUVA - 72,7%; добавление Провитилина позволило улучшить результаты монофототерапии с 72% до 81,4%, добиться полной стабилизации витилиго в 100% наблюдений, и снизить число плохих результатов с 9% до 3,4%, т.е. в 3 раза. При этом эффективность эксимерного света была достоверно больше, чем NB-UVB ($p < 0,05$), составив 91,7% при комбинированной с Провитилином терапии, против 74,3% для NB-UVB.

7. Эффективность мультиволновой терапии в подгруппе NB-UVB+Fr:CO₂+Провитилин составила 84,4%, а в подгруппе NB-UVB+YAG:Er+Провитилин – 81,0% ($p > 0,05$), однако, при большем количестве отличных результатов в подгруппе NB-UVB+Fr:CO₂+Провитилин: 73,3% против 58,6% в подгруппе NB-UVB+YAG:Er+Провитилин.

8. При сочетании эксимерного света 308 нм и эрбиевого лазера YAG-Er 2940 нм количество отличных результатов было 83,3% против 75% в подгруппе Эксимерный свет +Fr:CO₂+Провитилин ($p < 0,05$), общая эффективность в подгруппе Эксимерный свет+YAG:Er+Провитилин составила 100% против 93,8% при использовании Эксимерный свет+Fr:CO₂+Провитилин.

9. Сравнительная оценка результатов комбинированной мультиволновой фототерапии позволила установить синергизм, когда лучший результат был при сочетании излучения в диапазоне 311 нм и 10600 нм (nb-UVB + CO₂ лазер), а также при излучении 308 нм и 2940 нм (эксимерный свет+эрбиевый лазер) при комбинации с «Провитилин»ом, обладающим модулирующим и протективным эффектом.

10. Персонализация подхода при витилиго состоит в лечении аутоиммунной и сопутствующей патологии, поэтапном проведении первой линии терапии nb-UVB в сочетании с «Провитилин»ом, с последующим подключением CO₂ лазеротерапии, либо назначении эксимерного света и его сочетания с эрбиевым лазером.

**SINGLE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01
AT THE TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE
FOR ADDING ACADEMIC DEGREES**

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

INOYATOV AVAZ SHAVKATOVICH

**«CONCEPTUAL BASES OF DIAGNOSTICS AND COMPLEX
TREATMENT OF VITILIGO»**

14.00.11 – Dermatology and venereology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF SCIENCE (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2023

The theme of doctoral dissertation (DSc) is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for B2017.3. DSc/Tib226.

The doctoral dissertation was completed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics.

The abstract of the dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English (resume) is posted on the web page of the Scientific Council (www.rscs.uz) and the Information and Educational Portal "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant: **Sabirov Ulugbek Yusupxonovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Vaisov Adhamjon Shavkatovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Arifov Saidkasim Saidazimovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Umit Tursen
Doctor of Medical Sciences, Professor

Lead organization: **Omsk State Medical University**

The defense will take place on "___" _____ 2023 at ___ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019. Med. 29.01 at the Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street 223. Tel. /fax: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

A doctoral dissertation can be found at the Information Resource Center at the Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No. ___). Address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, st. Bogishamol 223. Tel./fax: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz.

The abstract of the dissertation was sent on "___" _____ 2023.

(Registry of the mailing protocol No. ___ dated "___" _____ 2023).

A.V. Alimov
Chairman of the scientific council for the award of degrees,
doctor of medical sciences, professor

K.N. Khaitov
Scientific Secretary of the Scientific Council for the Award
degrees, doctor of medical sciences, professor

D.I. Akhmedova
Chairman of the scientific council seminar
for the award of academic degrees,
doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the doctoral (DSc) dissertation)

The aim of the study is to improve the diagnosis and combined treatment of non-segmental vitiligo with multiwavelength phototherapy, taking into account the genetic and clinical features of the course of the disease.

Research objectives:

to study the clinical course of non-segmental vitiligo and its relationship with concomitant somatic and autoimmune diseases;

to study the quality of life in patients with vitiligo and its relationship with the prevalence and degree of depigmentation, assessed by the VASI, VES scales;

develop a scale for assessing the severity of vitiligo, taking into account the stage of the process, its prevalence, the patient's psychological distress, as well as an objective assessment of the degree of depigmentation;

on the basis of molecular genetic studies, to establish the contribution of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of genes involved in the development of autoimmune diseases (TNFAIP3, REL genes) to the development of non-segmental vitiligo and its clinical features;

evaluate the effectiveness of the domestic drug Provitilin in combination with narrow-band ultraviolet radiation at 311 nm (NB-UVB) and excimer light (308 nm);

in case of non-segmental vitiligo, evaluate the effectiveness of multi-wavelength therapy when combining NB-UVB (311nm) with two types of laser therapy: Fr:CO₂ (10600nm) and YAG:Er (2940nm);

evaluate the effectiveness of multiwave therapy with a combination of excimer light (308 nm) and laser therapy: Fr:CO₂ (10600nm) and YAG:Er (2940nm);

to develop a personalized approach to the treatment of non-segmental vitiligo, to assess the dependence of the treatment result on concomitant diseases, immunological and genetic characteristics that determine responsiveness to therapy;

to develop a set of preventive and anti-recurrent measures for non-segmental vitiligo.

The object of the study were 287 patients (148 men and 139 women) with non-segmental vitiligo over the age of 18 years (18-74 years) who applied to the State Institution "RSSPMCDV&C" in the period from 2018 to 2022 y. All patients were of the Uzbek population, were examined and treated on an inpatient and outpatient basis.

The scientific novelty of the research is as follows:

revealed genetic features and concomitant diseases in patients with vitiligo, which are an unfavorable premorbid background that aggravates the course of the disease;

revealed secondary immunodeficiency and changes in the immunogram, characteristic of autoimmune processes, in persons with vitiligo against the background of an increase in the concentration of TNF-alpha and IL-21 in the blood, and significantly higher than in the general group in person's carriers of the unfavorable allele G SNP rs 2230926;

the progressive nature of the course of vitiligo and resistance to treatment in patients with autoimmune thyroiditis in the presence of unfavorable mutant alleles of three SNPs of the TNFAIP3 gene and two SNPs of the REL gene has been proven;

the diagnostic efficiency of the non-invasive mexametry method and the objectivity of the index PI (pigmentation index) and NIP (normalized pigmentation index) were established to determine the repigmentation reserve, regardless of the skin prototype;

a modified M-VES scale has been developed that takes into account the activity of the process, prevalence, degree of depigmentation, quality of life, suitable both for assessing the severity of the disease and the effectiveness of treatment;

the most optimal modes of multi-wave phototherapy have been established: the advantages of the combination of NB-UVB (311nm) + CO2 laser (10600 nm) with fractional radiation, as well as the combination of excimer light (308nm) + YAG-Er (2940nm) laser radiation when combined with protective and antioxidant the effect of Provitalin cream;

based on a comparative assessment of various methods, combined multi-wave phototherapy, a personalized approach to treatment was proposed, taking into account concomitant diseases, immunological and genetic characteristics that determine responsiveness to therapy.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on improving the diagnosis and combined treatment of non-segmental vitiligo with multiwavelength phototherapy, taking into account the genetic and clinical features of the course of the disease, methodological recommendations have been developed: “Vitiligo kasalligini davolashda innovatsion va asoslangan yondashuv” and “Method of external treatment of vitiligo” (dated 12.01.2023). Scientific research is aimed at improving the treatment of patients with vitiligo. The introduction of the developed method into practice leads to an increase in the medical effectiveness of therapy, a reduction in the treatment time for patients with vitiligo and the prevention of relapses and complications of the disease. (certificate of the Ministry of Health No. 8n-p/32 10/13/2022).

The obtained scientific results on improving the quality of medical care provided to patients with non-segmental form of vitiligo have been introduced into the practice of health care, in particular in the Khorezm, Andijan, Tashkent and Bukhara regional branches (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan CNE No. 8n-p/32 at 13.10.2022).

Improving the diagnosis and treatment of vitiligo using multiwavelength phototherapy has reduced the number of unsatisfactory results by 1.9 times, increased the number of excellent and good results in 90% of cases, and stopped the progression of the disease from 55% to 1%.

Publication of research results. 1 patent for an invention was filed, 18 scientific papers were published, including 11 journal articles, 5 of which were in republican and 6 in foreign journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publication of the main scientific results of doctoral dissertations.

The structure of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, a conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of cited literature. The volume of work is 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Иноятлов А.Ш. Носегментар витилигони даволашда инновацион услублар // «Дерматовенерология и эстетическая медицина», Ташкент, №3/2022 (55) 2022 г. С.25-26. (14.00.00; №1);
2. Иноятлов А.Ш., Сабилов У.Ю. Хакимов Д.Р. Опыт применения эксимерного света диапазона 308 нм в терапии витилиго // «Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья», Ташкент, №1 (77) 2017 г. С.104-106. (14.00.00; №14);
3. Иноятлов А.Ш., Сабилов У.Ю. Хакимов Д.Р. Опыт применения ультрафиолетового облучения и эксимерного света диапазона 308 нм в терапии витилиго // «Дерматовенерология и эстетическая медицина», Ташкент, №3-4 (35-36) 2017 г. С.49-51. (14.00.00; №1);
4. Иноятлов А.Ш., Сабилов У.Ю., Порсохонова Д.Ф. Способы лечения витилиго, причины рецидивов и неудовлетворительных результатов // «Дерматовенерология и эстетическая медицина», Ташкент, №4 (56) 2022 г. С.67-70. (14.00.00; №1);
5. Иноятлов А.Ш., Ходжаева Н.Б., Садиев Ш., Нарзиев Ж. New Approaches to the Diagnosis of Vitiligo // «American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2022, 12(12): 1309-1318//DOI: 10.5923/j.ajmms.20221212.27. (14.00.00; №2);
6. Inoyatov A.Sh., Sabirov U.Yu., Jafarov Kh.M. Comparative results of non-segment vitiligo therapy with phototherapy combined with local application of cream containing complex of micro elements, antioxidants based on glauconite and activated siliceous water. // British Medical Journal Volume-2, No 4. 2022 y. P.383-392. (14.00.00; №6);
7. Иноятлов А.Ш., Нарзиев Ж.Ш. Витилиго: современная диагностика и инновационное лечение // Халк таботати плус 2023, №1, вошёл в список ВАК приказ №270/8.2 от 31 октября 2019 г.
8. Иноятлов А.Ш., Нарзиев Ж.Ш., Лутпиллаева У.Ш. Мультиморбидность у пациентов с витилиго – акцент на аутоиммунные заболевания и вовлеченность генов-регуляторов иммунного ответа// «American Journal of Medicine and Medical Sciences»// – 2023. – №5. – С.: (14.00.00; №2);
9. Сабилов У.Ю., Иноятлов А.Ш., Турдиев Ж.Р., Лутпиллаева У.Ш. Результаты комбинированных способов лечения витилиго – акцент на мультиволновой терапии// «American Journal of Medicine and Medical Sciences» –2023. –№5. – С.: (14.00.00; №2);
10. Сабилов У.Ю., Иноятлов А.Ш., Нарзиев Ж.Ш., Самарходжаева И.А. Совокупная эффективность лечения витилиго в зависимости от стадии клинического течения // «American Journal of Medicine and Medical Sciences». –2023. –№5. –С.: (14.00.00; №2).

II бўлим (II часть; II part)

- 11.Мавлянова Ш.З., Сабилов У.Ю., Иноятлов А.Ш. Способ наружного лечения витилиго//Решение о принятии заявки на рассмотрение на патент №FAP 20230009 от 12.01.2023 г.
- 12.Inoyatov A.Sh., Topical calcipotriol in combination with PUVA therapy for vitiligo in Uzbekistan // Abstracts of the Spring Simposium 2021 of the European of Dermatology, 6-7 May, 2021 y., [ID206, e-poster P456].
- 13.Inoyatov A.Sh., Sabirov U.Y., Khakimov D.R., Mullakhanov J.B., Tadjieva Z.A. Compare the use of ultraviolet irradiation and Excimer light of therapy vitiligo// Abstracts of the 26th Congress of the European of Dermatology and Venereology, 13-17 September, 2017 y., Geneva – Switzerland. [P1662].
- 14.Inoyatov A.Sh., Mavlyanova Sh.Z. Tadjieva Z.A. Khaldarbekov M. Innovative method of vitiligo therapy in Uzbekistan // Abstracts of the European Dermatology Spring Symposium 2022, Abstract ID-104, e-Poster number-P455
- 15.Иноятлов А.Ш., Сабилов У.Ю. Убайдуллаев А.А. Джуманов Д.Х. Витилиго касаллигини даволашнинг замонавий ва асосланган тамойиллари // Информационное письмо, Ташкент, №6 (Протокол УС от 26.08.2021).
- 16.Иноятлов А.Ш., Сабилов У.Ю. Мавлянова Ш.З. Витилиго касаллигини даволашда инновацион ва асосланган ёндашув // Методические рекомендации, Ташкент, 2021 г.
- 17.Сабилов У.Ю., Мавлянова Ш.З., Иноятлов А.Ш.// Способ наружного лечения витилиго//Методические рекомендации, Ташкент, 2023 г.
- 18.Sabirov U.Yu., Inoyatov A.Sh., Samarkhojaeva I.A., Narziyev J.Sh. The effectiveness of the use of various combined schemes of photochemotherapy in patients with segmental vitiligo. // for participation in the VIII International Scientific and Practical Conference SCIENCE, EDUCATION, INNOVATION: TOPICAL ISSUES AND MODERN ASPECTS held on February 16-18, 2023 in Tallinn, Estonia.
- 19.Sabirov U.Yu., Inoyatov A.Sh., Samarkhojaeva I.A., Narziyev J.Sh. The effectiveness of various schemes of combined phototherapy with lasers in patients with non-segmental form of vitiligo // for participation in the VIII International Scientific and Practical Conference SCIENCE, EDUCATION, INNOVATION: TOPICAL ISSUES AND MODERN ASPECTS held on February 16-18, 2023 in Tallinn, Estonia.

Автореферат «_____» журналі
тахририятида тахрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: _____ 2023 года
Объем – 3,5 уч. изд. л. Тираж – 80. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 2275 - 2023. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru