

*На правах рукописи*



**Тавитова Алана Руслановна**

**Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом  
несегментарного витилиго**

3.1.23. Дерматовенерология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Ломоносов Константин Михайлович**

**Официальные оппоненты:**

**Корсунская Ирина Марковна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, лаборатория физико-химических и генетических проблем дерматологии, заведующая лабораторией

**Махнева Наталья Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер», главный врач

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «15» мая в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Витилиго представляет собой полифакторное заболевание, патогенез которого является результатом генетически обусловленной аутоиммунной атаки и метаболических нарушений, связанных с оксидативным стрессом (Marchiogo Z. H. et al., 2022).

Важность витилиго обусловлена последующими соматическими, социальными и психологическими проблемами, так как заболевание оказывает значительное воздействие на пациентов, нарушая их психо-социальную адаптацию, оказывая влияние на физиологические системы организма, что в последующем служит причиной многих тяжелых заболеваний (Mokhtari F., 2019). По данным современных исследований более 50% респондентов считают, что витилиго умеренно или сильно влияет на качество жизни пациентов, что коррелирует с локализацией и площадью поражения (Yang T.T. et al., 2022; Talsania N. et al., 2009; Abdulrahman A. et al., 2016).

Распространенность витилиго в мировой популяции достигает 4%. По мнению большинства авторов в основе патогенеза витилиго лежат генетически обусловленные аутоиммунные нарушения (Chen L. et al., 2022). Так, в иммунопатогенезе витилиго значимая роль отводится интерлейкину-17, который увеличивает митохондриальную дисфункцию клеток. Таким образом, кератиноциты начинают высвобождать следующие провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин -6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , влияя на активацию аутореактивных Т-клеток и ферментативную активность, приводя к гибели меланоцитов (Родионов А.Н., 2019; Юнусова Е.И. и соавт., 2017). Также известно, что интерферон-индуцированный хемокин CXCL10 и его рецептор CXCR3, экспрессируемый на аутореактивных CD81 Т-клетках в крови и в коже у больных витилиго играют большую роль в Т-клеточной активации (El-Domyati M. et al., 2022; Rashighi M. et al., 2014).

Несмотря на то, что существуют патогенетически направленные методы терапии витилиго, актуальных схем лечения, которые бы приводили к стабилизации процесса, репигментации очагов, не существует. Имеющиеся методы терапии далеки от совершенства, единственным иммуносупрессором для лечения витилиго являются кортикостероиды (Sakeena F. et al., 2022).

Современное научное дерматологическое сообщество проводит исследования, нацеленные на поиск патогенетически направленных методов терапии. Одним из таких препаратов является метотрексат. Метотрексат – это антиметаболит, применяемый в лечении онкопатологии, аутоиммунных заболеваний и т.д. В основе его механизма действия лежит супрессия фактора некроза опухоли- $\alpha$  индуцированной активации NF- $\kappa$ B (транскрипционный

фактор). Опубликованы работы, демонстрирующие значительную положительную динамику при применении метотрексата у больных витилиго, не чувствительных к терапии системными кортикостероидами (Garza-Mayers A.C. et al., 2017; Singh S. et al., 2015). Однако исследования проводились на небольшой выборке пациентов, а влияние препарата на иммунологический профиль не оценивалось. Внедрение метотрексата в практическую деятельность, оценка его безопасного и эффективного применения в лечении больных витилиго требует дополнительных исследований.

Учитывая всё вышеизложенное, актуальность проблемы не вызывает сомнений, так как влияние витилиго на качество жизни и психо-эмоциональное состояние пациентов велико, а схем лечения, которые бы соответствовали ожиданиям пациентов, оказывая патогенетически направленное действие, в настоящее время не разработано.

### **Степень разработанности темы исследования**

Проведён всесторонний анализ мировой литературы, полученные данные свидетельствуют о низкой степени разработанности темы в связи с наличием единичных работ, нацеленных на определение уровня цитокинов в сыворотке крови больных витилиго, а также с применением метотрексата при данном заболевании.

**Цель исследования:** клинико-лабораторная оценка эффективности применения метотрексата в лечении прогрессирующего несегментарного витилиго.

### **Задачи исследования**

1) Провести клинико-иммунологическое исследование с оценкой иммунного статуса (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17,  $\gamma$ -ИФН,  $\alpha$ -ИФН, ФНО- $\alpha$ , CXCL9, CXCL10) и дерматологического индекса качества жизни пациентов с прогрессирующим несегментарным витилиго. Выявить наиболее значимые биомаркеры.

2) Разработать схему терапии прогрессирующего несегментарного витилиго и провести оценку клинической эффективности и безопасности применения метотрексата в сочетании с УФБ-311нм;

3) Оценить влияние разработанной комплексной терапии на динамику основных провоспалительных цитокинов при прогрессирующем несегментарном витилиго.

4) Провести сравнительный анализ эффективности комплексной терапии метотрексатом и УФБ-311нм и монотерапии УФБ-311нм и корреляционный анализ между исследуемыми показателями;

5) Оценить динамику дерматологического индекса качества жизни в обеих группах после проведенного курса терапии.

### **Научная новизна**

Впервые в анализе иммунного статуса отражена роль хемокинов в патогенезе витилиго, а именно, определена концентрация и динамика хемокинов CXCL9, CXCL10 в сыворотке крови до и после лечения. Проведен комплексный анализ патогенетических биомаркеров витилиго с отбором наиболее значимых. Изучены изменения иммунологического статуса: цитокинового профиля (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17,  $\gamma$ -ИФН,  $\alpha$ -ИФН, ФНО- $\alpha$ ).

Впервые изучено действие метотрексата на клиническую картину витилиго: а) прогрессирование; б) репигментацию.

Впервые разработана схема лечения метотрексатом больных с несегментарным витилиго.

Впервые проведена оценка эффективности применения метотрексата в лечении витилиго.

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности метотрексата в лечении несегментарного витилиго в комплексе с УФБ-311нм и монотерапии УФБ-311 нм.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

В ходе клинико-лабораторного исследования пациентов с несегментарным витилиго выявлены основные биохимические маркеры активности заболевания, способствующие прогрессированию кожного процесса и торпидности к проводимой терапии. Определена роль хемокинов CXCL9 и CXCL10, как медиаторов иммунных реакций при витилиго, которые могут служить предикторами динамики кожного процесса и ответа на проводимую терапию ввиду своей корреляции с площадью поражения. Продемонстрирована динамика показателей иммунного статуса после проведенного курса терапии метотрексатом и до его назначения. Разработаны безопасные и эффективные схемы лечения метотрексатом в комбинации с УФБ-терапией, которые привели к более ранней стабилизации процесса, выраженному эффекту у 31% пациентов и к умеренному эффекту у 44% пациентов. Определена оптимальная доза метотрексата для оказания специализированной помощи пациентам с витилиго.

### **Методология и методы исследования**

Проведенная научно-исследовательская работа представляет собой рандомизированное проспективное когортное сравнительное исследование. Методом электронной рандомизации были сформированы две группы пациентов, страдающих несегментарным прогрессирующим

вителиго. Пациенты первой группы получали комплексную терапию метотрексатом и УФБ-311 нм, пациенты второй группы – монофототерапию УФБ-311 нм. В проведенном исследовании для диагностики и лечения были использованы такие методы, как клинический, лабораторный, цифровой, физиотерапевтический. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью современных высокодостоверных программ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1) Комбинированный метод с применением метотрексата и УФБ-311 нм является высокоэффективным, способствуя ранней стабилизации процесса и более активной репигментации очагов витилиго, чем монотерапия УФБ-311 нм.

2) Метотрексат является эффективной альтернативой кортикостероидам в лечении прогрессирующего витилиго, подавляя аутореактивную атаку, о чем свидетельствует снижение уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов.

3) Динамика уровня цитокинов в сыворотке крови коррелирует с площадью поражения и прогрессированием кожного процесса, что позволило определить основные биомаркеры активности витилиго.

4) Витилиго оказывает выраженное влияние на качество жизни пациентов, на что указывает корреляция ДИКЖ с площадью поражения.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности исследования обусловлена проведенным высокоточным статистическим анализом, а именно: описательным, корреляционно-регрессионным и сравнительным. Для анализа использованы современные универсальные рандомизационно - перестановочные алгоритмы построения доверительных интервалов и статистических сравнений на основе процедур бутстрепа и Монте-Карло. Результаты диссертационного исследования были представлены на: 1) Ломоносов К.М., Тавитова А.Р. Прогрессирующая репигментация очагов витилиго при терапии метотрексатом артериита Такаясу. XXXVII Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения. Современная дерматовенерология и междисциплинарные связи». Сборник тезисов, 2020, с. 44-45; 2) Тавитова А.Р., Ломоносов К.М. Возможности применения метотрексата в лечении витилиго. Научно-практическая конференция «Дерматология и косметология: от инновации к практике». – Москва. – 29 апреля 2021; 3) Тавитова А.Р., Ломоносов К.М. Применение метотрексата в лечении витилиго. VII Всероссийская научная конференция молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста». – Рязань. – 7 октября 2021; 4) Тавитова А.Р. Клинико-лабораторная

эффективность метотрексата в терапии прогрессирующего несегментарного витилиго. XXXIX Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения. Доказательная дерматология – настоящее и будущее». – Москва. – 13 мая 2022.

Апробация научно-квалификационной работы на соискание учёной степени кандидата медицинских наук состоялась на научно-практической конференции, проведенной на базе кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол №12 от 31 января 2023 года).

### **Внедрение результатов исследования**

Алгоритм диагностики и схемы терапии, разработанные в процессе исследования, внедрены в практическую деятельность отделений клиники кожных и венерических болезней имени В. А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Личный вклад автора**

Вклад автора заключается в создании дизайна исследования, сборе и последующем анализе исходных данных больных витилиго, проведении научно-экспериментальной работы, интерпретации и изложении полученных в ходе исследования результатов, разработке инновационного безопасного и эффективного метода терапии прогрессирующего несегментарного витилиго, определении перспективных биомаркеров витилиго, подготовке и публикации статей по теме научно-квалификационной работы, в том числе по основным результатам исследования. Автором был проведён подробный статистический анализ исследуемых показателей, самостоятельно сформулированы выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту.

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 статья в научном издании, включенном в международную, индексируемую базу данных Scopus; 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научно-квалификационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, отрасли наук, в соответствии с пунктом 4 и 7 паспорта научной специальности.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, использованных в исследовании, собственных результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы.

Список литературы включает 134 источника, в том числе 12 отечественных и 122 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 27 таблицами, 11 рисунками, 4 графиками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Данное исследование было проведено на базе кафедры кожных и венерических болезней имени В. А. Рахманова Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Всем пациентам проводилось физикальное обследование. Клинический метод включил в себя сбор жалоб, анамнестических данных, оценку клинической картины, определение фототипа кожи. Из данных анамнеза наибольшее внимание уделялось длительности заболевания, наличию сопутствующих болезней (в особенности аутоиммунного генеза), генетической предрасположенности, ранее проводимой терапии и ответу на нее. Всем пациентам проводился общий осмотр кожных покровов, осмотр в лучах люминесцентной лампы Вуда, а также оценка площади поражения с помощью вителиго-калькулятора, который определял площадь поражения относительно площади поверхности тела в процентном соотношении. Фототип кожи (I - III) определялся по классификации, предложенной В.В. Владимировым (Владимиров В. В., 2009).

### **Лабораторные методы диагностики**

Исследование иммунологического статуса было осуществлено с помощью мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex, США). Использовались панели Immune Monitoring 65-Plex Human Procarta Plex Panel (EPX650-10065-901), согласно инструкции



производителя. Данный метод основан на проточной цитофлуориметрии с использованием лигандов, фиксированных на шариках-носителях. Контроль иммунного статуса осуществлялся до начала терапии и по окончании курса терапии в каждой из трёх групп пациентов. Оценивался уровень следующих цитокинов: 1. интерлейкинов – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17; 2. интерферонов: ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ; 3. фактора некроза опухоли: ФНО- $\alpha$ ; 4. хемокинов: CXCL9, CXCL10.

Всем пациентам для контроля состояния периферической крови в обязательном порядке производился забор крови до начала и по окончании лечения, а пациентам, получавшим метотрексат, на первом месяце терапии еженедельно, а затем 1 раз в 2 недели.

### **Методики лечения**

Пациенты с витилиго, включённые в исследование, были разделены на 2 группы на первичном визите с помощью электронной системы рандомизации.

Пациентам группы 1 проводилась комплексная терапии, включающая фототерапию УФБ-311нм и метотрексат. Терапия метотрексатом осуществлялась по следующей схеме: 10мг один раз в неделю в течение 4 месяцев. Препарат вводился подкожно в область живота или бёдер, в место свободное от высыпаний. Для минимизации побочных эффектов на весь курс терапии метотрексатом была назначена фолиевая кислота – 5 мг 1 раз в сутки, кроме дня инъекции метотрексата. Фототерапия проводилась по методике 3-кратного облучения в неделю, курсом из 20 процедур. Всего 2 курса с интервалом 30 дней.

Пациентам группы 2 проводилась монофототерапия (УФБ-311нм), согласно стандартам оказания медицинской помощи больным витилиго, по методике 3-кратного облучения в неделю, курс состоял из 20 процедур. Всего пациенты получили 2 курса с интервалом 30 дней.

Певоначальная доза облучения определялась методом минимальной эритемной дозы (МЭД), то есть той дозы, которая вызывала на тестируемых полях временное покраснение. После установления дозы методом МЭД, лечение начиналось с дозы облучения, равной  $\frac{1}{2}$  от установленной, а затем наращивалась постепенно, на 25-50% от МЭД и зависела от реакции кожи после проведённой процедуры.

### **Оценка переносимости терапии**

Переносимость терапии оценивалась с учётом возможных побочных эффектов от препаратов и методик, применяемых в ходе исследования, учитывались данные общего и биохимического анализов крови, субъективные ощущения пациента: утомление, слабость,

раздражённость, головокружение, головная боль, тошнота, рвота, а также жжение и зуд кожных покровов после фототерапии. В случае развития нежелательных явлений (НЯ), принималось решение о дальнейшем участии в исследовании в зависимости от степени тяжести НЯ. Для терапии по графику исследования допускались субъекты с 1 степенью НЯ, когда отмечались транзиторные субъективные нарушения продолжительностью не более 48 часов и не требующие вмешательства смежных специалистов.

### **Оценка терапевтической эффективности**

Эффективность проводимой терапии среди пациентов в каждой из двух групп оценивалась с помощью индекса VES (Vitiligo Extent Score – оценка степени выраженности витилиго) на витилиго-калькуляторе. В онлайн-приложении для 19-ти различных участков кожного покрова необходимо было выбрать тот вариант, который соответствует размерам депигментации у исследуемого. Принцип подсчёта заключался в автоматизированном суммировании площади поражённых участков с дальнейшим определением процентного соотношения общей площади очагов депигментации к площади поверхности тела (ППТ). Van Geel N. et al. (2016) провели сравнительный анализ между Vitiligo Extent Score (VES) и VASI (Vitiligo Area Scoring Index). VES продемонстрировал наибольшую надёжность, достоверность и удобство, чем VASI.

Влияние заболевания на качество жизни оценивалось с помощью дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Все пациенты заполняли самостоятельно анкеты из 10 вопросов. Каждый вопрос предусматривал следующие баллы: 3 балла – очень сильно/очень часто, 2 балла – сильно/часто, 1 балл – несильно/немного, 0 – совсем нет. Отсутствие ответа на вопрос оценивалось в 0 баллов. Два пропущенных ответа – анкета аннулировалась. Баллы за каждый из 10 ответов суммировались. Возможное максимальное число – 30 баллов.

Также для оценки эффективности проводимой терапии проводился сравнительный анализ динамики показателей иммунного статуса в сыворотке крови, анализировались показатели до начала и после окончания курса терапии.

### **Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования**

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью специализированных программных обеспечений (JASP (Version 0.14.1), jamovi (Version 1.6), Palaeontologia Electronica 4(1): 9 pp, Rpackage (Version 0.5.0, version 0.1.5, version 1.0-5)). Для анализа использованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-

перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе процедур бутстрепа и Монте-Карло (Hammer et al., 2001).

Для статистического описания количественных показателей также проверено их согласие с нормальным распределением и произведена оценка средних значений, медианы с 95%-ми доверительными интервалами. Для проверки согласия наблюдаемого распределения каждого показателя с нормальным (гауссовым) распределением использованы критерии Андерсона-Дарлинга, Лиллиефорса, Харке-Бера с вычислением для всех критериев  $p$ -значений по методу Монте-Карло. Теснота корреляционной взаимосвязи количественных показателей оценена линейным коэффициентом корреляции Пирсона и ранговым коэффициентом корреляции Спирмена. Сравнение значений лабораторных показателей в подгруппах с разным итогом лечения выполнено с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA или ковариационного анализа ANCOVA, если лабораторный показатель или его изменение зависят также от количественной характеристики пациентов (возраста или продолжительности заболевания). После выполнения дисперсионного анализа при наличии статистически значимых различий в целом по всем подгруппам выполнялись апостериорные попарные сравнения групп между собой с коррекцией Тьюки на множественные сравнения и при неоднородность дисперсий на основе критерия Гаймса-Хоуэла (Games-Howell).

В соответствии с современными рекомендациями использованы таблицы и средства наглядного графического представления исходных данных и результатов их статистического анализа: описательные графики с доверительными интервалами, ящичные диаграммы с вырезами и усами, вероятностные графики, графики «дождевой тучи» (rain cloud plots).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Клиническая характеристика пациентов с прогрессирующим несегментарным витилиго, включенных в исследование**

В исследование были включены пациенты, страдающие прогрессирующим несегментарным витилиго с различной площадью поражения и давностью процесса. Все пациенты наблюдались в клинике кожных и венерических болезней имени В. А. Рахманова Сеченовского Университета с 2019 по 2021 год. Всего в исследование вошло 77 пациентов: пациенты 1 группы ( $n=39$ ) получали комбинированную терапию метотрексатом с УФБ-311нм, пациенты 2 группы ( $n=38$ ) – монофототерапию.

По гендерному признаку отмечалось незначительное количественное преобладание лиц женского пола ( $n=42$ ) над мужским ( $n=35$ ). Возраст исследуемых варьировал от 19 до 68 лет (среднее с 95% ДИ в 1 группе -  $38\pm 4$ , во 2 группе -  $35\pm 3$ ).

У большинства исследуемых дебют заболевания пришёлся до 20-летнего возраста ( $n=37$ ), у 27 в возрасте от 20 до 30 лет, у 13 пациентов первые признаки витилиго были обнаружены в возрасте 30-ти лет и старше. 36 пациентов отмечали прогрессирование процесса от 4 до 6 месяцев, 24 – от 2 до 4 месяцев, 17 пациентов – менее 2 месяцев. Среднее значение продолжительности заболевания с 95% ДИ составило  $8\pm 2$  и  $5\pm 1$  для 1 и 2 групп соответственно.

Основной причиной возникновения витилиго, установленной самими пациентами, был психо-эмоциональный стресс. Среди возможных причин были озвучены и следующие провоцирующие факторы: длительная инсоляция, отягощенный семейный анамнез, перенесенные инфекционные заболевания (ветряная оспа), беременность и роды.

Из данных анамнеза известно, что сопутствующей патологией страдало 32 пациента: у 11 диагностированы эндокринопатии (из них у 8 установлен диагноз аутоиммунный тиреоидит), у 21 – иная сопутствующая патология. На момент включения в исследование все сопутствующие заболевания были в стадии ремиссии.

Статистически значимых различий по полу, возрасту, продолжительности заболевания и площади поражения до лечения обнаружено не было.

### **Оценка клинической эффективности**

Клиническая эффективность проводимой терапии оценивалась по площади депигментации относительно площади поверхности тела в процентном соотношении с помощью индекса VES. Медиана VES с 95% ДИ до начала терапии составляла 20,1% для первой группы (min - 2,47, max - 36,72) и 17,74% для второй группы (min - 2,51, max - 35,92). После проведённого курса терапии отмечалась наиболее активная репигментация очагов витилиго у пациентов 1 группы: медиана для 1 группы 8,24, для 2 группы 13,46.

В зависимости от достигнутого эффекта все пациенты условно были разделены на тех, у кого не было ответа на проводимую терапию, у кого отмечалась стабилизация процесса, слабый, умеренный или выраженный эффект. Проведённый нами анализ продемонстрировал, что статистически значимых количественных различий в подгруппах «стабилизация процесса» и «умеренный эффект» между группами нет. Однако, пациенты 1 группы преобладали в подгруппе «выраженный эффект» (в процентах к численности группы с 95% ДИ: 1 группа – 31%, 2 группа – 11%), в то время, как пациенты 2 группы продемонстрировали преимущество

в подгруппе «нет ответа» (в процентах к численности группы с 95% ДИ: 1 группа – 3%, 2 группа – 21%).

Была обнаружена корреляция динамики VES с длительностью процесса: при увеличении продолжительности заболевания активность репигментации снижается. У пациентов с продолжительностью заболевания менее 5-ти лет отмечался лучший клинический эффект.

### **Состояние иммунного статуса и хемокинового профиля, ДИКЖ у пациентов с витилиго до и после терапии**

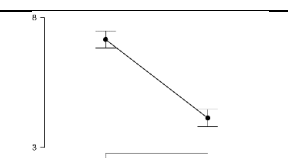
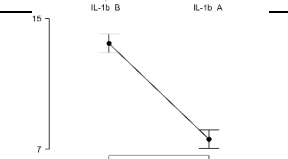
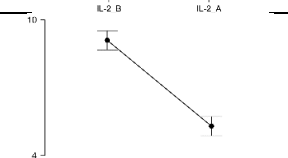
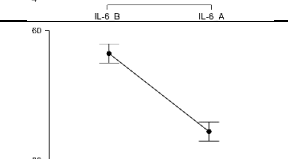
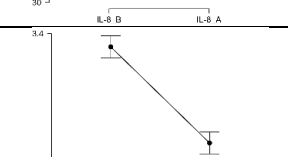
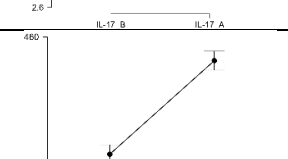
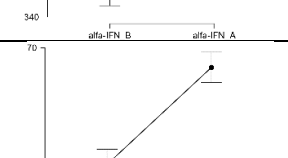
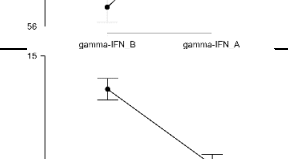
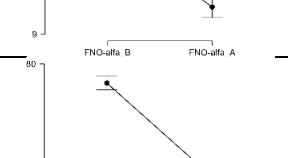
Общеизвестным фактом является непосредственное участие цитокинов в патогенезе витилиго. В современной научной базе существует скудное количество работ и исследований, направленных на изучение патогенетического влияния используемых в лечении витилиго препаратов. В связи с этим одной из задач исследования было изучение иммунологического статуса пациентов с прогрессирующим несегментарным витилиго, оценка концентрации цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17,  $\gamma$ -ИФН,  $\alpha$ -ИФН, ФНО- $\alpha$ , CXCL9, CXCL10) в сыворотке крови и динамики дерматологического индекса качества жизни.

Нами был проведён сравнительный анализ всех лабораторных показателей до лечения на основе t-критерия Стьюдента и критерия Уэлча в случае неоднородности дисперсий. Результат показал, что группы 1 и 2 по всем лабораторным показателям, кроме ИЛ-8 и ИЛ-17, статистически значимо не различаются. По показателям ИЛ-8 и ИЛ-17 эффект различий слабый.

После проведённого лечения, спустя 4 месяца от начала исследования, проводилось повторное взятие крови для иммунологического исследования. Результаты статистической обработки данных показали, что после лечения значительных различий по показателям ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  между группами нет. Значения остальных показателей в группах 1 и 2 статистически значимо на уровне 0,005 различаются, у пациентов 1 группы отмечалось наиболее активное снижение цитокинов после проведенного курса терапии. Для U-критерия Манна-Уитни определена разность медиан Ходжеса-Лемана, так разность средних величин после лечения для ИЛ-1 $\beta$  составила 0,5 1,2 1,9, для ИЛ-2 1,1 2,0 2,8, для ИЛ-6 0,6 1,6 2,5, для CXCL9 11,5 17,8 23,5, для CXCL10 4,6 9,8 15,0.

В таблицах ниже приведены результаты расчетов парного t-критерия Стьюдента для всех признаков, а также размер стандартизованного эффекта различий по Коэну. 95%-ые доверительные интервалы средних (медианных) значений вычислены бутстреп-методом.

Таблица 1 – Результаты расчета парного t-критерия Стьюдента для зависимых выборок (ДО и ПОСЛЕ лечения) в группе 1

Показатель	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				р-значение	Средние значения ДО и ПОСЛЕ с 95%-ДИ
	Среднее значение*		Средняя разность, MD*	Станд. эффект по Коэну, SES		
	До лечения, M <sub>B</sub>	После лечения, M <sub>A</sub>				
ИЛ-1 $\beta$	6,4 7,2 7,9	3,7 4,1 4,6	2,6 3,0 3,5	1,5 2,1 2,7	9,7·10 <sup>-16</sup>	
ИЛ-2	12,3 13,5 14,7	7,1 7,6 8,1	5,1 5,9 6,7	1,8 2,4 3,0	1,9·10 <sup>-17</sup>	
ИЛ-6	8,0 9,1 10,2	4,7 5,3 5,9	3,2 3,8 4,4	1,5 2,1 2,6	2,2·10 <sup>-15</sup>	
ИЛ-8	49,7 54,7 59,5	32,8 36,7 40,5	14,9 18,0 21,2	1,3 1,9 2,4	3,9·10 <sup>-14</sup>	
ИЛ-17	3,0 3,3 3,6	2,5 2,7 3,0	0,5 0,6 0,7	1,5 2,0 2,6	3,4·10 <sup>-15</sup>	
ИФН- $\alpha$	315 358 401	399 439 480	70 81 93	1,7 2,3 2,9	1,1·10 <sup>-16</sup>	
ИФН- $\gamma$	54 58 62	65 68 71	7,8 10,0 12,2	1,0 1,5 1,9	3,9·10 <sup>-11</sup>	
ФНО- $\alpha$	11,6 13,5 15,4	8,7 10,2 11,7	2,7 3,3 4,0	1,1 1,6 2,1	1,0·10 <sup>-12</sup>	
CXCL9	67,9 72,9 77,7	34,9 38,6 42,4	30,7 34,3 37,8	2,4 3,1 3,9	1,9·10 <sup>-21</sup>	

Продолжение Таблицы 1

CXCL10	48,2 52,2 56,4	24,8 27,0 29,2	22,3 25,2 28,1	2,1 2,8 3,5	$6,5 \cdot 10^{-20}$	
VES	17,58 20,54 23,46	10,00 12,61 15,38	5,98 7,93 9,89	0,9 1,3 1,7	$6,1 \cdot 10^{-10}$	
ДИКЖ	14 15 16	8 9 10	5 6 7	1,7 2,3 2,9	$8,6 \cdot 10^{-17}$	
	14 15 17	7 8 11	5 6 7	-	$5,2 \cdot 10^{-8}$	

\*Для показателя ДИКЖ приведены также доверительные интервалы медиан, рассчитан парный ранговый критерий Вилкоксона и приведена оценка медианы разности Ходжеса-Лемана.

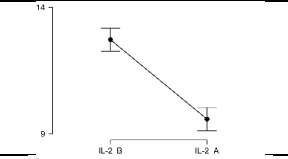
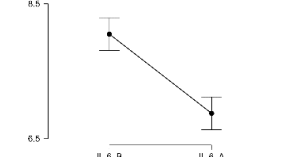
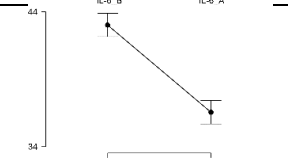
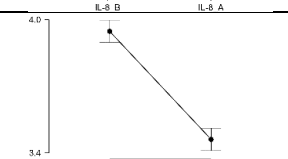
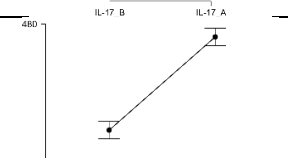
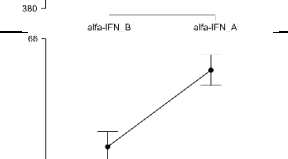
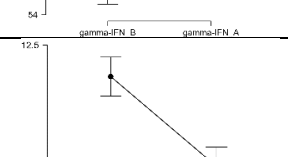
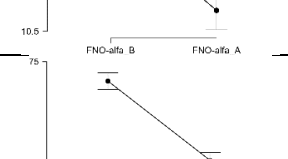
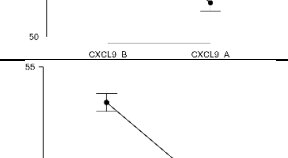
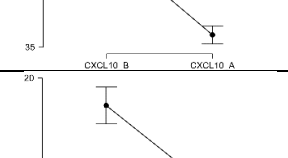
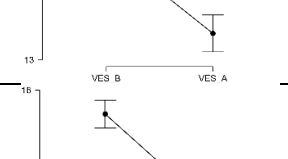
Результаты Таблицы 1 показывают, что по всем показателям произошли высоко статистически значимые изменения ПОСЛЕ терапии. 95%-ые доверительные интервалы средней (медианной) разности не накрывают нулевое значение.

Для показателей CXCL10 и CXCL9 наблюдается очень большой практический эффект различий; для показателей ДИКЖ, ИФН- $\alpha$ , ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-1 $\beta$  – большой эффект различий; для показателей ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-8 – средний (умеренный) эффект.

Таблица 2 – Результаты расчета парного t-критерия Стьюдента для зависимых выборок (ДО и ПОСЛЕ лечения) в группе 2

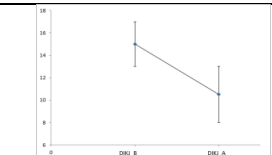
Показатель	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				p-значение	Средние значения ДО и ПОСЛЕ с 95%-ДИ
	Среднее значение*		Средняя разность, MD*	Стандартизированный эффект по Коэну, SES		
	До лечения, M <sub>B</sub>	После лечения, M <sub>A</sub>				
ИЛ-1 $\beta$	6,2 6,9 7,5	4,7 5,3 5,9	1,1 1,5 1,9	0,8 1,3 1,7	$3,1 \cdot 10^{-9}$	

Продолжение Таблицы 2

ИЛ-2	11,6 12,7 13,8	8,9 9,6 10,3	2,5 3,1 3,8	1,1 1,6 2,1	$8,5 \cdot 10^{-12}$	
ИЛ-6	7,2 8,1 8,9	6,2 6,9 7,6	0,8 1,2 1,5	0,7 1,1 1,5	$3,5 \cdot 10^{-8}$	
ИЛ-8	38,2 43,0 47,7	32,5 36,5 40,6	5,2 6,5 7,7	1,2 1,7 2,2	$6,8 \cdot 10^{-13}$	
ИЛ-17	3,7 3,9 4,2	3,2 3,5 3,7	0,4 0,5 0,6	1,6 2,2 2,8	$4,1 \cdot 10^{-16}$	
	3,5 3,7 4,4	3,1 3,2 4,0	0,5 0,5 0,6	-	$1,3 \cdot 10^{-7}$	
ИФН-α	363 405 445	432 471 509	57 66 75	1,8 2,5 3,1	$1,3 \cdot 10^{-17}$	
ИФН-γ	52 56 60	60 63 66	4,9 6,9 8,8	0,7 1,2 1,6	$1,6 \cdot 10^{-8}$	
ФНО-α	10,6 12,1 13,5	9,7 10,8 11,9	0,9 1,3 1,7	0,7 1,1 1,5	$9,6 \cdot 10^{-8}$	
CXCL9	66,1 71,4 76,8	51,9 56,4 61,3	12,8 15,0 17,1	1,6 2,2 2,8	$3,5 \cdot 10^{-16}$	
	64,8 69,4 74,6	50,7 55,8 61,5	12,6 14,2 16,1	-	$8,0 \cdot 10^{-8}$	
CXCL10	45,2 49,8 54,6	32,5 36,8 41,4	11,2 13,0 14,9	1,7 2,3 2,9	$1,9 \cdot 10^{-16}$	
VES	16,0 18,61 21,1	11,9 14,33 16,9	3,0 4,3 5,6	0,7 1,1 1,5	$9,5 \cdot 10^{-8}$	
ДИКЖ	14 15 16	10 11 12	3,3 4,1 4,9	1,1 1,6 2,1	$3,8 \cdot 10^{-12}$	



Продолжение Таблицы 2

	15 15 18	9 11 13	3,0 4,0 5,0	-	$1,1 \cdot 10^{-7}$	
--	----------	---------	-------------	---	---------------------	---

\*Для показателей ИЛ-17, CXCL9 и ДИКЖ приведены также доверительные интервалы медиан, рассчитан парный ранговый критерий Вилкоксона и приведена оценка медианы разности Ходжеса-Лемана.

В группе 2 также произошли статистически значимые изменения, однако они менее выражены, чем в 1 группе. Результаты Таблицы 2 показывают, что для показателей ИЛ-17, CXCL10, CXCL9, ИФН- $\alpha$  наблюдается большой эффект различий; для показателей ДИКЖ, ИЛ-2, ИЛ-8 – средний (умеренный) эффект; для показателей VES, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  – малый (слабый) эффект.

По показателям ИЛ-8 и ИЛ-17 проведено сравнение изменения этих показателей в группах по относительным величинам. Результаты показали, что снижение обоих показателей больше в группе 1, чем в группе 2 (относительные изменения показателей ИЛ-8 и ИЛ-17 в группах 1 и 2 различаются статистически значимо на уровне 0,005).

#### **Статистический анализ корреляции количественных и порядковых показателей до и после терапии**

В группе 1 и 2 до лечения была обнаружена тесная прямая корреляционная взаимосвязь по показателям CXCL9, CXCL10 и VES. После лечения в 1 группе между показателями CXCL9, CXCL10 и VES умеренная прямая корреляция (нижняя граница 95%-ого доверительного интервала меньше 0,4), а во 2 группе между показателями CXCL9, CXCL10 и VES – заметная прямая корреляция.

В группе 1 обращают на себя внимание статистически значимые прямые (ИЛ-8) и обратные (ИЛ-17, CXCL10, ФНО- $\alpha$ ) взаимосвязи между изменением цитокинов и возрастом. В группе 2 изменение CXCL10 имеет прямую связь с возрастом, изменения ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  – обратную связь с продолжительностью заболевания.

Нами была получена линейная регрессионная модель для абсолютного изменения показателя VES, которая демонстрирует, что в группе 1 наиболее сильно на изменение VES влияет продолжительность заболевания, затем – изменение ИЛ-1 $\beta$ , затем – изменение CXCL10, а в группе 2 наиболее сильно на изменение VES влияет продолжительность заболевания, затем – изменение CXCL10. Также обращает на себя внимание следующая взаимосвязь: чем больше

абсолютное изменение VES, тем больше абсолютное изменение ДИКЖ (то есть если за время терапии VES снижается, то и влияние заболевания на качество жизни снижается) (Рисунок 1).

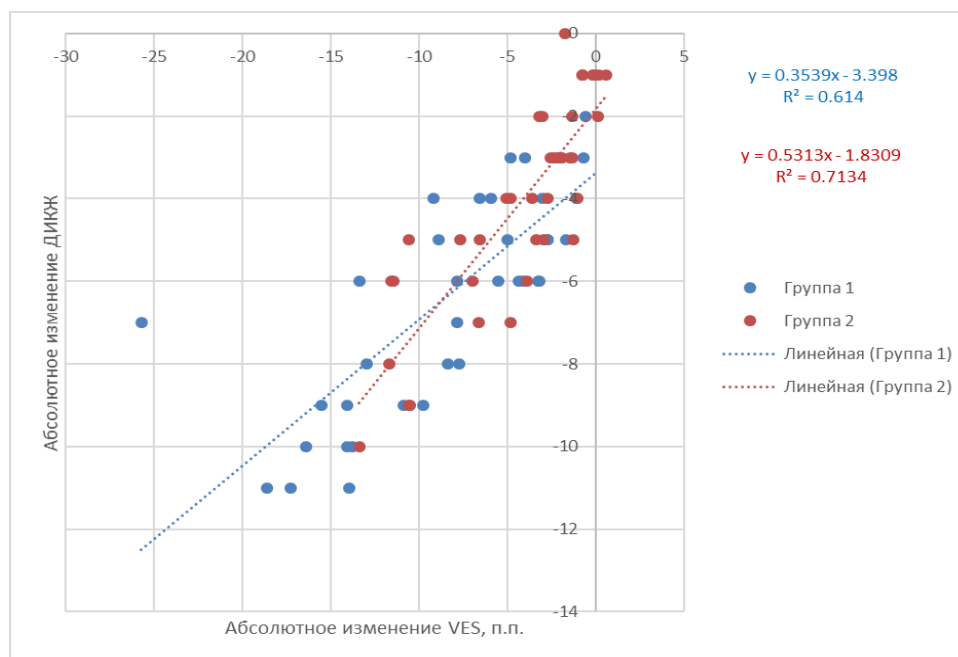


Рисунок 1 – Диаграммы рассеяния абсолютных изменений ДИКЖ и VES с аппроксимацией линейной зависимостью в каждой группе

Проводилось сравнение коэффициентов корреляции Пирсона показателей CXCL9, CXCL10 и VES ДО и ПОСЛЕ терапии в обеих группах, а также между группами. Результаты показали, что в группе 1 после терапии теснота взаимосвязи показателей CXCL9 и VES и CXCL10 и VES снизилась (Разность коэффициентов с 95%-ДИ для CXCL9 и VES - 0,18 0,36 0,61, для CXCL10 и VES - 0,09 0,25 0,48). В группе 2 после терапии степень корреляции показателей CXCL9 и VES статистически значимо не изменилась. Степень корреляции показателей CXCL10 и VES изменилась на уровне значимости 0,05 (Разность коэффициентов с 95%-ДИ для CXCL9 и VES - -0,04 0,06 0,19, для CXCL10 и VES - 0,02 0,13 0,30).

В группе 1 имеются практически важные прямые от умеренной до тесной взаимосвязи между абсолютными изменениями показателей ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ8. Также в обеих группах имеется практически важная прямая умеренная взаимосвязь между продолжительностью заболевания и изменением VES и прямая тесная взаимосвязь между изменением VES и ДИКЖ, это позволяет сделать следующее заключение: чем дольше существует заболевание, тем менее активно снижается VES и чем меньше площадь поражения, тем меньшее влияние заболевание оказывает на качество жизни больных (Таблица 3).

Таблица 3 – Коэффициенты корреляции с доверительными интервалами абсолютных изменений лабораторных показателей в группе 1

Абсолютные изменения признаков			Линейный коэффициент корреляции Пирсона		Ранговый коэффициент корреляции Спирмена		Примечание о тесноте взаимосвязи
			Коэффициент, $r$ , с 95%-ным ДИ	р-значение	Коэффициент, $\rho$ , с 95%-ным ДИ	р-значение	
ИЛ-1b	-	ИЛ-2	0,57 0,75 0,86	$3,6 \cdot 10^{-8}$	0,40 0,68 0,85	$1,9 \cdot 10^{-6}$	Прямая заметная
ИЛ-1b	-	ИЛ-6	0,53 0,73 0,85	$1,1 \cdot 10^{-7}$	0,40 0,69 0,85	$1,2 \cdot 10^{-6}$	Прямая заметная
ИЛ-6	-	ИЛ-8	0,40 0,63 0,79	$1,9 \cdot 10^{-5}$	0,42 0,65 0,80	$7,5 \cdot 10^{-6}$	Прямая умеренная
VES		ДИКЖ	0,63 0,78 0,92	$3,7 \cdot 10^{-9}$	0,68 0,83 0,91	$6,8 \cdot 10^{-11}$	Прямая заметная

В группе 2 обращают на себя внимание статистически значимые на уровне 0,05 взаимосвязи изменений лабораторных показателей с возрастом и продолжительностью заболевания: изменение CXCL10 имеет прямую связь с возрастом, изменения ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  – обратную связь с продолжительностью заболевания (Таблица 4).

Таблица 4 – Коэффициенты корреляции с доверительными интервалами абсолютных изменений лабораторных показателей в группе 2

Абсолютные изменения признаков			Линейный коэффициент корреляции Пирсона		Ранговый коэффициент корреляции Спирмена		Примечание о тесноте взаимосвязи
			Коэффициент, $r$ , с 95%-ным ДИ	р-значение	Коэффициент, $\rho$ , с 95%-ным ДИ	р-значение	
ДИКЖ	-	Возраст	0,54 0,63 0,81	$2,3 \cdot 10^{-5}$	0,62 0,79 0,90	$3,6 \cdot 10^{-9}$	Прямая заметная
VES	-	ДИКЖ	0,73 0,85 0,92	$2,6 \cdot 10^{-11}$	0,71 0,85 0,92	$1,2 \cdot 10^{-11}$	Прямая тесная
VES	-	Возраст	0,44 0,53 0,73	$6,0 \cdot 10^{-4}$	0,55 0,76 0,87	$3,8 \cdot 10^{-8}$	Прямая умеренная

В ходе исследования была замечена следующая тенденция: при увеличении продолжительности заболевания снижение VES за время терапии уменьшается. В группе 2 при длительности процесса около 12 лет изменение VES уже практически не наступает. В группе 1 изменение не наступает при продолжительности заболевания примерно 30 лет. Таким образом, в группе 2 снижение VES менее значительно, чем в группе 1 (Рисунок 2).

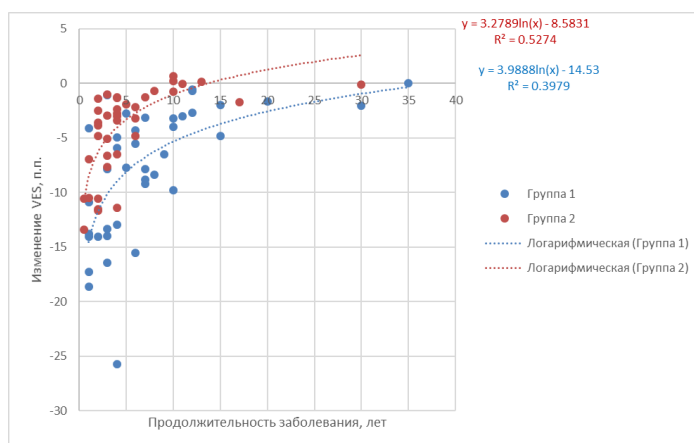


Рисунок 2 – Диаграммы рассеяния продолжительности заболевания и абсолютных изменений VES с аппроксимацией логарифмической зависимостью в каждой группе

Подводя итоги, можно сделать вывод, что активное витилиго сопровождается повышением провоспалительных цитокинов, которые могут послужить перспективными биомаркерами прогрессирования кожного процесса. Наиболее значимыми показателями иммунного статуса являются CXCL9, CXCL10, ИФН- $\alpha$ , ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-1 $\beta$ , данные цитокины являются предикторами динамики кожного процесса и ответа на проводимую терапию ввиду своей корреляции с площадью поражения.

### Динамика дерматологического индекса качества жизни

Оценка качества жизни проводилась путём анкетирования каждого исследуемого, с помощью дерматологического индекса качества жизни. До лечения ДИКЖ в 1 и 2 группах не отличался, среднее значение с 95% доверительным интервалом, вычисленным методом бутстреп, составляло 14 15 16. После лечения среднее значение в 1 группе было ниже, чем во 2 и было равно 8 9 10 и 10 11 12 в каждой из групп соответственно.

В обеих группах выявлена практически важная прямая тесная взаимосвязь между изменением VES и ДИКЖ: 1. Линейный коэффициент корреляции Пирсона: а) коэффициент,  $r$ , с 95%-ным ДИ: 0,63 0,78 0,92; б)  $p$ -значение:  $3,7 \cdot 10^{-9}$ ; 2. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена: а) коэффициент,  $r$ , с 95%-ным ДИ: 0,68 0,83 0,91; б)  $p$ -значение:  $6,8 \cdot 10^{-11}$ .

В 1 группе обнаружено статистически значимое на уровне 0,005 различие уровня ДИКЖ после лечения в подгруппах стабилизации и умеренного эффекта (эффект различий средний) и в подгруппах стабилизации и выраженного эффекта (эффект различий большой). Самое сильное снижение ДИКЖ в подгруппе с выраженным эффектом, эффект различий с подгруппой нет ответа/стабилизация процесса исключительно большой. В целом значение ДИКЖ ниже в группах умеренного и выраженного эффекта, чем в группах без ответа и

стабилизации. Таким образом, отслеживается связь качества жизни пациентов с площадью поражения, между VES и ДИКЖ до и после лечения наблюдается тесная прямая корреляционная взаимосвязь. Коэффициенты корреляции Спирмена, характеризующие тесноту взаимосвязи показателей VES и ДИКЖ, в группах 1 и 2 статистически значимо не различаются, что свидетельствует о зависимости качества жизни от площади поражения при использовании любой методики терапии.

Таким образом, разработанная нами схема комплексной терапии прогрессирующего несегментарного витилиго оказывает патогенетическое воздействие на медиаторы иммунных реакций (хемокины CXCL9 и CXCL10), что приводит к достижению желаемого результата в более короткие сроки и благоприятно влияет на качество жизни пациентов, способствуя приверженности к лечению.

## ВЫВОДЫ

1. Исследование цитокинового статуса у больных прогрессирующим витилиго продемонстрировало увеличение всех исследуемых цитокинов по сравнению с группой контроля. Наиболее значимые различия выявлены по следующим показателям: CXCL9 (max при витилиго - 123,8; max в группе сравнения – 28,1), CXCL10 (max при витилиго - 101,5; max в группе сравнения – 31,4), ФНО- $\alpha$  (max при витилиго - 26,4; max в группе сравнения – 7,6), ИФН- $\alpha$  (max при витилиго - 721; max в группе сравнения – 321), ИЛ-8 (max при витилиго - 87,8; max в группе сравнения – 18,7). По показателям ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИФН- $\gamma$  степень различия с контрольной группой умеренная. Также выявлена тесная корреляционная связь между площадью поражения и CXCL9, CXCL10, следовательно, данные хемокины являются потенциальными биомаркерами прогрессирования и тяжести заболевания.

У больных прогрессирующим несегментарным витилиго обнаружено сильное отрицательное влияние на качество жизни, так, средний показатель ДИКЖ в обеих группах составлял  $15 \pm 1$ .

2. Применение метотрексата в малых дозах (10мг в неделю) позволяет добиться не только положительной клинической динамики, но и более активного снижения противовоспалительных цитокинов. Парентеральный путь введения повышает биодоступность препарата и позволяет минимизировать побочные эффекты на желудочно-кишечный тракт (из 39 исследуемых, получавших метотрексат, лишь у 1 отмечалось повышение печёночных трансаминаз). Таким образом, разработанная нами схема терапии прогрессирующего витилиго, позволяет продолжительно использовать малые дозы метотрексата, предупреждая неблагоприятное влияние на другие системы и органы.

Применение комплексной терапии продемонстрировало высокую клиническую эффективность, так, из 39 исследуемых, получавших терапию метотрексатом и фототерапию УФБ-311нм, более 70% пациентов продемонстрировали выраженный и умеренный ответ и лишь у 1 пациента не удалось достичь ответа на проводимую терапию.

3. Анализ влияния метотрексата на динамику показателей иммунного статуса показал, что в процессе лечения по всем исследуемым цитокинам произошли высоко статистически значимые изменения после терапии. До и после терапии для показателей CXCL10 и CXCL9 наблюдается очень большой практический эффект различий (стандартизированный эффект по Коэну (SES): CXCL9 - 3,1, CXCL10 - 2,8); для показателей ИФН- $\alpha$  (SES = 2,3), ИЛ-17 (SES = 2,0), ИЛ-6 (SES = 2,1), ИЛ-2 (SES = 2,4), ИЛ-1 $\beta$  (SES = 2,1) – большой эффект различий; для показателей ФНО- $\alpha$  (SES = 1,6), ИФН- $\gamma$  (SES = 1,5), ИЛ-8 (SES = 1,9) – средний (умеренный) эффект;

4. Комбинированная терапия метотрексатом и УФБ-311нм позволяет достичь лучших результатов и является эффективным методом при прогрессирующем несегментарном витилиго. Препарат обеспечивает значительную репигментацию очагов витилиго, 1 группа преобладает по количеству пациентов с выраженным эффектом (средние значения в 1 группе - 31%, во 2 группе - 11%), а в подгруппе «нет ответа» обнаружено большее количество среди пациентов 2 группы (в 1 группе в среднем 3%, во 2 группе - 21%). Сравнительный анализ показателей VES до и после лечения в обеих группах показал, что динамика VES в 1 группе более выраженная, чем во 2 группе: до лечения в 1 группе 20,1, во 2 группе - 17,74. После проведенного курса терапии в 1 группе 8,24, во 2 группе 13,46.

Исследование цитокинового статуса у больных прогрессирующим несегментарным витилиго продемонстрировало прямую корреляционную взаимосвязь в 1 и 2 группах, соответственно, между ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-2 ( $r = 0,72$ ,  $r = 0,77$ ), ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 ( $r = 0,71$ ,  $r = 0,83$ ), ИЛ-2 и ИЛ-6 ( $r = 0,91$ ,  $r = 0,94$ ), ИЛ-2 и ИЛ-8 ( $r = 0,71$ ,  $r = 0,78$ ), ИЛ-6 и ИЛ-8 ( $r = 0,85$ ,  $r = 0,77$ ), ИЛ-17 и ИФН- $\alpha$  ( $r = 0,84$ ,  $r = 0,90$ ), а также прямые тесные взаимосвязи между ФНО- $\alpha$  и CXCL10 ( $r = 0,90$ ,  $r = 0,91$ ) и ФНО- $\alpha$  и CXCL10 ( $r = 0,87$ ,  $r = 0,89$ ).

5. Витилиго оказывает сильное влияние на качество жизни пациентов с витилиго. До лечения среднее значение ДИКЖ в 1 и 2 группах составляло  $15 \pm 1$ . После лечения среднее значение в 1 группе было ниже, чем во 2 группе:  $9 \pm 1$  и  $11 \pm 1$  в каждой из групп соответственно. Таким образом, выявлена корреляционная связь качества жизни пациентов с площадью поражения. Комплексная терапия метотрексатом и УФБ-311нм оказывает наиболее значимое влияние на качество жизни пациентов ввиду достижения желаемого результата в более короткие сроки. Применение метотрексата позволяет сократить количество процедур фототерапии, что способствует большей приверженности к лечению.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение метотрексата при прогрессировании витилиго позволяет достичь более ранней стабилизации процесса и репигментации очагов, а также сократить количество сеансов фототерапии. Метотрексат целесообразно назначать по следующей схеме: 10 мг подкожно 1 раз в неделю в течение 4 месяцев. Для минимизации побочных эффектов на весь курс терапии метотрексатом, кроме дня инъекции, необходимо назначать перорально фолиевую кислоту (5 мг в сутки). Парентеральное введение препарата повышает его биодоступность и обеспечивает эффективность.

2. С целью предупреждения развития побочных и нежелательных явлений от применения метотрексата и УФБ-311нм целесообразно проводить контроль показателей сыворотки крови (развёрнутый клинический и биохимический анализ крови) до начала терапии и в процессе лечения. При наличии сопутствующей патологии необходима консультация смежных специалистов для решения вопроса о возможности безопасного использования препарата и проведения процедур.

3. Для определения площади поражения относительно площади поверхности тела в процентном соотношении удобным и достоверным является VES и витилиго-калькулятор.

4. Контроль цитокинового статуса (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17,  $\gamma$ -ИФН,  $\alpha$ -ИФН, ФНО- $\alpha$ , CXCL9, CXCL10) необходим для определения тактики ведения пациентов с витилиго и назначения системной терапии. Наиболее значимыми показателями иммунного статуса являются CXCL9, CXCL10, ИФН- $\alpha$ , ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-1 $\beta$ . Указанные цитокины могут послужить предиктором динамики кожного процесса и ответа на проводимую терапию ввиду своей корреляции с площадью поражения при витилиго.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Тавитова А. Р.** По материалам 28-го Конгресса Европейской академии дерматологии и венерологии, 9–13 октября 2019 г., Испания, Мадрид. Витилиго. Современное состояние проблемы / **А. Р. Тавитова**, Т.С. Гаджимирзаева, М. А. Чигирёва, К. М. Ломоносов // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2019. – № 22 (3-4). – С.129-133.
2. **Тавитова А. Р.** Перспективы применения биологических препаратов при витилиго/ **А. Р. Тавитова**, А. А. Криницына, К. М. Ломоносов // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2020. – № 23 (1). – С. 39-42.
3. **Тавитова А. Р.** Прогрессирующая репигментация очагов витилиго при терапии метотрексатом артериита Такаюсу / К. М. Ломоносов, **А. Р. Тавитова** // XXXVII Научно-

практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения. Современная дерматовенерология и междисциплинарные связи». Сборник тезисов. – 2020. – С.44-45.

4. **Тавитова А. Р.** Случаи коморбидности аутоиммунных заболеваний при витилиго / **А. Р. Тавитова** // X Международная (XV Всероссийская) практическая медицинская конференция студентов и молодых учёных. Гаазовские чтения: «Спешите делать добро...». – Москва. – 2020. – С. 119-120.

5. **Тавитова А. Р.** Сравнительное исследование эффективности комбинированной терапии метотрексатом в сочетании со средневолновой узкополосной терапией УФБ-311 нм и монотерапии УФБ-311 нм / **А. Р. Тавитова, К. М. Ломоносов** // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2021. – № 24 (5). – С.443-451.

6. **Тавитова А. Р.** Клинико-патогенетическое обоснование применения метотрексата в лечении прогрессирующего несегментарного витилиго / **А. Р. Тавитова, К. М. Ломоносов** // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2022. – № 25 (1). – С.17-27.

7. **Tavitova A.** Using methotrexate in the treatment of advanced vitiligo / **A. Tavitova, Y. Valle, K.Lomonosov** // **Journal of Cosmetic Dermatology.** – 2022. – P. 1-3. [Scopus]