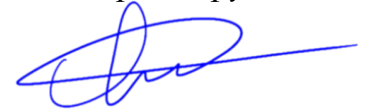


На правах рукописи



Вовденко Ксения Андреевна

**Клинико-патогенетическое обоснование применения азатиоприна в
комплексной терапии больных несегментарным витилиго**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

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 медицинский наук, профессор

Ломоносов Константин Михайлович

Официальные оппоненты:

Махнева Наталия Викторовна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, образовательный отдел, профессор отдела; временно исполняющий обязанности заведующего

Шарова Наталья Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», кафедра дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина ИКМ, профессор кафедры

Ведущая организация:

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

Защита диссертации состоится «15» сентября 2025 г. 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 Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Витилиго – это хроническое заболевание кожи, характеризующееся появлением резко отграниченных участков депигментации молочно-белого цвета вследствие потери или дисфункции меланоцитов (Lotti и др., 2019). Распространенность витилиго составляет 0,5–2% среди взрослого населения и детей (Krüger С. и др, 2012, Silverberg N.B. и др., 2015), а по некоторым данным достигает 4%, не завися от пола и расы (Krüger С. и др., 2012; Zhang Y. и др., 2016).

Проблема витилиго остается важной, прежде всего, из-за его значительного воздействия на качество жизни и психо-социальную интеграцию пациентов, около 75% из которых страдают от психологических расстройств (Ломоносов К.М. и др., 2023, Vibeau К. и др., 2023).

Этиопатогенез витилиго остается недостаточно изученным, заболевание является многофакторным и связано с взаимодействием генетических и негенетических факторов. Выделяют несколько гипотез, среди которых наиболее значимой считается аутоиммунная, что подтверждается наличием антимеланоцитарных антител в сыворотке крови больных, повышенной выработкой цитокинов, а также цитотоксических Т-клеток в перифолликулярном и периваскулярном инфильтрате вокруг очагов (Frisoli и др., 2020; Maha A El-Gayyar и др., 2020; Gholijani и др., 2020). Согласно современным исследованиям, при разрушении меланоцитов происходит активное высвобождение белка S100B, который в будущем может быть использован в качестве потенциального биомаркера активности витилиго.

На сегодняшний день терапия витилиго направлена на коррекцию воспалительных и иммунных нарушений, конечной целью терапии является остановка прогрессирования кожного процесса, а также стимуляции репигментации очагов. В качестве основных методов широко применяются глюкокортикостероиды и узкополосная фототерапия УФБ-311 нм, которая считается «золотым стандартом» лечения (Олисова О.Ю. и др. 2024). Однако глюкокортикостероиды могут вызывать побочные эффекты при длительном применении.

В настоящее время перспективным направлением является назначение патогенетически направленных препаратов, среди которых можно выделить иммуносупрессант азатиоприн. Азатиоприн, производное 6-меркаптопурина, используется для лечения различных дерматозов и угнетает синтез ДНК и РНК в лимфоцитах, снижая уровень иммуноглобулинов и активность преимущественно Т-клеток (Chavez-Alvarez S. и др., 2020). В мировой литературе имеются исследования, доказывающие положительный эффект азатиоприна на процессы репигментации очагов как в монотерапии, так и в сочетании с фототерапией. (Radmanesh M. и др., 2006; Perrett C.M. и др., 2008; Gupta A. и др., 2020; Madarkar M. и др., 2023) Однако данные работы не оценивали эффект азатиоприна на прогрессирование витилиго, иммунный статус, проводились на небольшой выборке пациентов. Интеграция азатиоприна в клиническую практику, а также оценка его безопасности и эффективности в лечении витилиго, а также его воздействия на иммунный профиль, требуют дополнительных исследований.

Таким образом, несмотря на разнообразие методов лечения витилиго, многие из них не обеспечивают достаточной эффективности, что подчеркивает необходимость разработки безопасных и долгосрочных терапевтических подходов.

Степень разработанности темы исследования

Проведен тщательный анализ мировой литературы по данной тематике, полученные результаты свидетельствуют о низкой степени разработанности темы в связи с недостаточным количеством работ о применении азатиоприна при данном заболевании, а также исследований цитокинового статуса и биомаркеров при витилиго.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: Разработка методики лечения пациентов с прогрессирующим несегментарным витилиго комбинацией азатиоприна и УФБ-терапии 311 нм, а также ее клинико-патогенетическое обоснование.

Задачи исследования:

1) Провести иммунологическое исследование с оценкой цитокинового профиля (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО- α), а также белка S100 у больных

прогрессирующим несегментарным витилиго с определением наиболее значимых биомаркеров.

2) Оценить эффективность и безопасность комбинированного метода с использованием азатиоприна и УФБ-терапии 311 нм больных прогрессирующим несегментарным витилиго.

3) Оценить динамику уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО- α) и белка S100 в процессе комбинированной терапии больных прогрессирующим несегментарным витилиго, провести корреляцию с группой монотерапии УФБ-311 нм.

4) Провести корреляционный анализ эффективности комбинации азатиоприна и УФБ-терапии 311 нм и монотерапии УФБ-311 нм, сравнить исследуемые показатели.

5) Определить качество жизни у больных прогрессирующим несегментарным витилиго с помощью Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Оценить изменение ДИКЖ в динамике в группе комбинированной терапии и в группе сравнения.

Научная новизна

1. Впервые в России для терапии больных прогрессирующим несегментарным витилиго использована комбинация азатиоприна и УФБ-терапии 311 нм, разработана схема лечения с обоснованием эффективности и хорошей переносимости метода.

2. Впервые оценено влияние комбинации азатиоприна и УФБ-терапии 311 нм на прогрессирование витилиго, а также процессы репигментации.

3. Впервые изучена динамика уровней цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО- α), а также белка S100 у больных прогрессирующим несегментарным витилиго в процессе лечения азатиоприном в сочетании с УФБ-терапией 311 нм и доказан иммуносупрессивный эффект комбинированной терапии в виде нормализации и тенденции к нормализации уровня исследуемых провоспалительных цитокинов, показатели которых коррелировали с положительной динамикой кожного процесса.

4. Впервые в России проведен анализ экспрессии патогенетического биомаркера активности витилиго белка S100 в сыворотке крови больных прогрессирующим несегментарным витилиго и выявлена прямая корреляционная

связь между активностью кожного процесса и повышенным уровнем данного биомаркера в сыворотке крови больных витилиго.

5. Впервые проведен сравнительный анализ эффективности азатиоприна в терапии несегментарного витилиго в комбинации с УФБ-терапией 311 нм и монотерапии УФБ-311 нм.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. С учетом клинико-лабораторных показателей и динамики уровня цитокинов разработан и внедрен в практическое здравоохранение новый патогенетически обоснованный метод комбинированного лечения больных прогрессирующим несегментарным витилиго с применением азатиоприна и УФБ-терапии 311 нм, позволяющий достигнуть стабилизации кожного процесса у больных витилиго и значительно улучшить их качество жизни.

2. В ходе исследования установлено преимущество комбинации азатиоприна и УФБ-терапии 311 нм по сравнению с монотерапией УФБ-311 нм, которая способствует более быстрому достижению клинического эффекта и, соответственно, снижению количества процедур и общей дозы УФ-лучей при минимизации побочных эффектов.

3. Определена роль белка S100 как диагностического биомаркера активности витилиго, продемонстрирована динамика основных показателей цитокинового статуса до и после лечения, которые могут служить маркерами эффективности проводимой терапии.

Методология и методы исследования

Проведённая научно-исследовательская работа представляет собой рандомизированное проспективное когортное сравнительное исследование. Все пациенты с прогрессирующим несегментарным витилиго были разделены на 2 группы с помощью методики случайных чисел. Пациенты первой группы получали комбинацию азатиоприна и УФБ-терапии 311 нм, пациенты второй группы – монотерапию УФБ-311 нм. В рамках проведённого исследования для диагностики и лечения применялись клинические, лабораторные, цифровые и физиотерапевтические методы. Анализ статистических данных осуществлялся с использованием современных высокоточных программ.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в определении темы и методологии исследования, формулировании его цели и задач. Также были выполнены сбор и статистическая обработка клинического материала, интерпретация полученных результатов. В течение всего периода исследования осуществлялось наблюдение за пациентами, включенными в исследование. Кроме того, была проведена подготовка научных публикаций и докладов на тему исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Комбинация азатиоприна и УФБ-терапии 311 нм при лечении больных прогрессирующим несегментарным витилиго является эффективной и безопасной, что подтверждается снижением средних показателей индексов VASI и ДИКЖ.

2. Азатиоприн в комбинации с УФБ-терапией 311 нм оказывает системный иммуномодулирующий эффект, который заключается в нормализации основных показателей провоспалительных цитокинов.

3. Белок S100 может быть использован в качестве патогенетического биомаркера активности витилиго, оценка данного показателя в динамике может указывать на эффективность от проводимой терапии прогрессирующего витилиго.

4. Использование азатиоприна в комбинации с УФБ-терапией 311 нм значительно повышает качество жизни пациентов с витилиго.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология. Дерматовенерология – область медицинской науки, в соответствии с пунктами 4, 5 и 7 паспорта научной специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным числом пациентов в исследуемых группах, наличием контрольных групп, использованием современных методов статистической обработки данных и научным обоснованием результатов исследования.

Результаты исследования были доложены и обсуждены на: – XXXVIII Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения.

Пациент-ориентированная дерматология и косметология» (г. Москва, 14 мая 2021 г.).
Доклад: «Современные методы лечения витилиго».

– Юбилейной конференции, посвященной 130-летию Московского общества дерматовенерологов им. А.И. Пospелова (г. Москва, 14 октября 2021 г.). Доклад: «Рандомизированное сравнительное исследование комбинации азатиоприна и УФБ-терапии нестабильного витилиго».

– XVI Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (г. Санкт-Петербург, 27-28 октября 2022 г.). Доклад: «Клинико-патогенетическое обоснование применения азатиоприна в комплексной терапии больных несегментарным витилиго».

Апробация диссертационной работы была проведена на научно-практической конференции кафедры кожных и венерических болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 28 января 2025 года (протокол №11).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 3 оригинальные научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed), 1 иная публикация, 1 патент, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференции).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы из 179 источников (26 - на русском и 153 - на иностранных языках). Работа иллюстрирована 20 рисунками, 19 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Научная работа выполнена на базе кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), исследование одобрено локальным этическим комитетом (Протокол № 34-20 от 09.12.2020).

Данная научно-исследовательская работа является рандомизированным проспективным сравнительным клиническим исследованием, включившем 60 пациентов с диагнозом несегментарного витилиго.

Больным витилиго было проведено стандартное клиническое обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, осмотр с использованием люминесцентной лампы Вуда, измерение площади депигментированных очагов с использованием линейки с дальнейшим определением степени распространенности кожного процесса. В анамнезе заболевания важными критериями были следующие показатели: возраст, пол пациентов, длительность заболевания, семейный анамнез, провоцирующие факторы, наличие сопутствующих заболеваний. Определялся также фототип кожи (I-III) с помощью классификации, разработанной В.В. Владимировым (Владимиров В.В., 2009).

Лабораторные методы диагностики

У всех пациентов проводился контроль состояния периферической крови до и после лечения, а пациентам, которые получали азатиоприн, контроль проводился на первом месяце исследования 1 раз в 2 недели, далее 1 раз в 1 месяц.

Проводился также контроль иммунного статуса до и после окончания курса терапии. Определение уровня основных провоспалительных цитокинов проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием соответствующих моноклональных антител к цитокинам ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИНФ- γ с помощью иммуноферментного микропланшетного анализатора Infinite F50 «Tecan» (Австрия). В данном анализе использовался метод количественного иммуноферментного анализа "сэндвич". Фиксация результатов ИФА проводилась с

помощью спектрофотометра, измерявшего оптическую плотность при длине волны 450 нм. В течение 10-15 минут после завершения реакции проводился контроль.

Концентрация белка S100 в сыворотке крови больных витилиго была определена с помощью количественного электрохемилюминесцентного иммуноанализа, Cobas e601 «Roche» (Германия).

Для объективизации результатов исследования была набрана группа контроля, в которую были включены 20 здоровых участников исследования, не имеющих дерматологических заболеваний, соматически здоровы.

Методы терапии витилиго

Все 60 пациентов с установленным диагнозом прогрессирующего несегментарного витилиго были разделены на 2 равные группы по методике случайных чисел.

Азатиоприн назначался ежедневно в течение 6 месяцев в минимальной суточной дозе 50 мг в сутки. Параллельно проводилась терапия УФБ-311 нм 3 раза в неделю, курсом из 20 процедур. Всего было проведено 2 курса с интервалом в 30 дней. Начальная доза УФБ лучей составила 0,1 Дж/см² с постепенным увеличением дозы УФБ на 0,1 Дж/см² каждую последующую процедуру.

Во 2 группе проводилась монотерапия УФБ-311 нм по аналогичной схеме: 3 раза в неделю, курсом из 20 процедур, всего 2 курса с интервалом 30 дней.

Оценка переносимости терапии

Переносимость терапии оценивалась с учетом возможных побочных эффектов от используемых препаратов и методик, применяемых в ходе исследования. Учитывались данные общего и биохимического анализов крови, а также субъективные ощущения пациентов, такие как утомление, слабость, раздражительность, головокружение, головная боль, тошнота, рвота, а также жжение и зуд кожи после фототерапии. В случае возникновения нежелательных явлений принималось решение о дальнейшем участии в исследовании в зависимости от их степени тяжести. В рамках исследования допускались участники с первой степенью нежелательных явлений, когда наблюдались временные нарушения, продолжительностью не более 48 часов, а также не требующие вмешательства других специалистов.

Оценка терапевтической эффективности

Клиническую эффективность проводимой терапии (процент поражения кожи и степень пигментации в каждой топографической области) проводили с помощью оценки динамики индекса распространенности витилиго VASI (Vitiligo Area Scoring Index) до и после лечения. Вначале определялась распространенность витилиго по «методу ладони», далее оценивалась степень депигментации очагов витилиго (%) в каждой топографической зоне. Окончательный результат заключается в суммации произведения всех пораженных участков кожного покрова и степени остаточной депигментации очагов витилиго. Помимо индекса распространенности витилиго оценивался также ответ на терапию в виде стабилизации кожного процесса. С целью оценки влияния заболевания на психосоциальную составляющую был использован дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ). Пациенты самостоятельно заполняли опросник из 10 вопросов, каждый из которых оценивался по 4-бальной шкале: 0 - отсутствие влияния; 1 – незначительное влияние; 2 – достаточно сильное влияние и 3 - очень сильное влияние. Отсутствие ответа на вопрос оценивалось 0 баллами. Возможное максимальное количество баллов – 30.

Для оценки эффективности проводимой терапии был выполнен сравнительный анализ изменений показателей иммунного статуса (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИНФ- γ , а также белка S100) в сыворотке крови, с анализом данных до начала и после завершения курса лечения.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями (VASI и ДИКЖ до и после лечения) оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика пациентов с прогрессирующим несегментарным витилиго, включенных в исследование

В исследование были включены пациенты с прогрессирующим несегментарным витилиго с различной площадью и давностью процесса. Все пациенты наблюдались в клинике кожных и венерических болезней Сеченовского Университета с 2020 по 2022 год. Всего в исследование вошло 60 пациентов: 30 пациентов 1 группы получали комбинацию азатиоприна и УФБ-311 нм, 30 пациентов 2 группы – монофототерапию УФБ – 311 нм.

Средний возраст больных в обеих группах составил $36,08 \pm 8,89$ лет, в 1 группе – $35,97 (\pm 8,11)$, во 2 - $36,20 (\pm 9,90)$. Средняя длительность заболевания составила 12,9 лет (в 1 группе - 12,8, во 2 – 13 лет), общей продолжительностью от 1 до 44 лет. Средний возраст дебюта заболевания составил 23 ± 9 лет и варьировал от 4 до 54 лет. Доля лиц женского пола в обеих группах составила 35 человек (58,3%), мужского – 25 человек (41,7%).

На момент включения в исследование кожный процесс прогрессировал. Прогрессирование витилиго 6 недель или менее отмечали 11 человек, от 6 недель до 3 месяцев – 32 человека, от 3 до 6 месяцев – 17 человек.

Семейный анамнез витилиго у ближайших родственников отметили 17 из 60 участников исследования.

Были зафиксированы такие провоцирующие факторы, как стресс (15 пациентов: 7 в 1-й группе, 8 во 2-й группе), инсоляция (10 пациентов: 6 в 1-й группе, 4 во 2-й группе), травматизация кожи (3 пациента: 2 в 1-й группе, 1 во 2-й), ОРВИ (2 пациента во 2-й группе). 30 человек не смогли связать начало витилиго с каким-либо провоцирующим фактором.

Среди участников исследования 33 из 60 (55%) имели различные сопутствующие заболевания, среди которых отмечали болезни эндокринной системы (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, сахарный диабет 2 типа), ЛОР-органов (хронический ринит и риносинусит, хронический тонзиллит), заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, желчекаменная болезнь, хронический панкреатит), болезни почек и мочевыводящих путей (мочекаменная болезнь, хронический простатит, хронический пиелонефрит).

Статистически значимых различий по полу, возрасту, продолжительности заболевания, степени распространенности кожного процесса до начала терапии не было обнаружено.

Оценка клинической эффективности

Клиническая эффективность оценивалась с помощью индекса распространенности витилиго VASI до и после лечения в обеих группах, который выражался в произведении всех пораженных участков тела на процент остаточной депигментации. Средний показатель VASI в 1 группе (Me) составил 0,99 ($Q_1 - Q_3$: 0,51 – 2,52), во 2 группе – 1,36 ($Q_1 - Q_3$: 0,80 – 2,68). После проведенного курса терапии отмечалась наиболее значимая динамика VASI у пациентов 1 группы: в группе комбинированной терапии медиана снижения показателя VASI составила - 61,7% ($Q_1 - Q_3$: -75,14 – -47,08), в контрольной группе: -22,82% ($Q_1 - Q_3$: -32,36 – -10,88) ($p < 0,001$) (Рисунок 1).

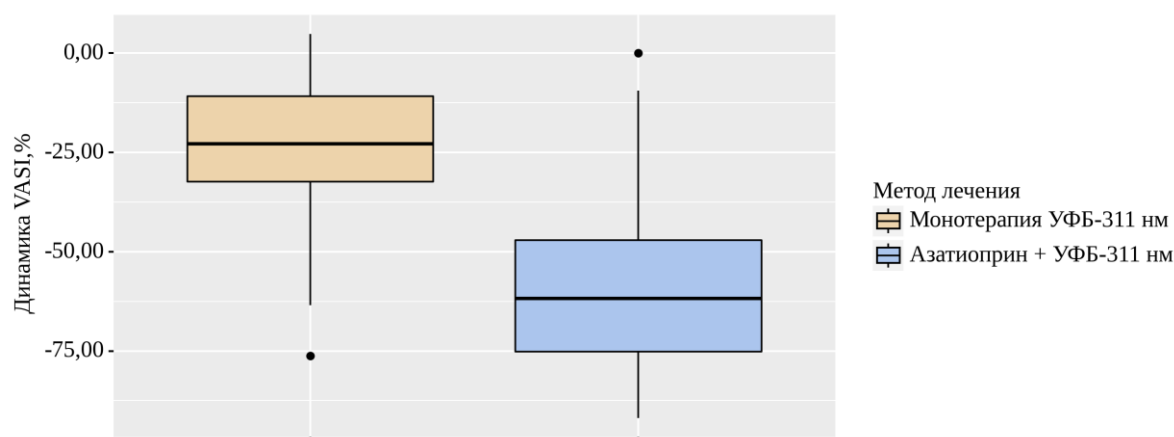


Рисунок 1 – Анализ динамики VASI,% в зависимости от метода лечения

В рамках нашего исследования был проведен анализ эффективности различных терапевтических подходов в отношении остановки активности кожного процесса у пациентов с витилиго. В 1 группе у 26 пациентов из 30 (86,7%) удалось добиться остановки активности кожного процесса, во 2 группе лишь у 19 пациентов из 30 (63,3%).

Оценка иммунного статуса больных витилиго до и после лечения

Согласно современным данным аутоиммунная теория развития витилиго является ведущей, однако исследований и работ, посвященных изучению влияния различных препаратов на патогенез заболевания, недостаточно. В связи с этим одной из задач нашего исследования явилось определение иммунного статуса, которое включало в себя определение концентраций основных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО- α , а также белка S100. Образцы крови брались до начала лечения, а также по окончании 6-месячного курса лечения. Эти результаты были сопоставлены с данными контрольной группы, состоящей из 20 практически здоровых добровольцев, которые не имели статистически значимых различий по полу и возрасту по сравнению с пациентами, участвовавшими в нашем исследовании.

На фоне терапии в 1 группе исследования была отмечена наиболее значимая редукция основных показателей цитокинового статуса, а также белка S100 в сыворотке крови. Во 2 группе также отмечалась тенденцию к снижению основных провоспалительных цитокинов, однако не столь выраженная, по сравнению с 1

группой. Статистически значимых различий между группами не выявлено по показателям ИЛ-1 β и ИЛ-8 (Таблицы 1, 2).

Таблица 1 – Описательная статистика всех показателей иммунного статуса до и после лечения в 1 группе

Иммунологические показатели	М \pm SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
ИЛ-1 β до, М \pm SD (пг/мл)	6,88 \pm 2,41	5,98 – 7,79	30	2,00	12,40
ИЛ-1 β после, М \pm SD (пг/мл)	4,61 \pm 1,43	4,07 – 5,14	30	2,00	8,10
ИЛ-2 до, М \pm SD (пг/мл)	12,28 \pm 3,23	11,08 – 13,49	30	6,50	22,10
ИЛ-2 после, М \pm SD (пг/мл)	8,38 \pm 2,03	7,63 – 9,14	30	5,50	13,10
ИЛ-6 до, Me (пг/мл)	6,60	6,10 – 9,25	30	1,02	15,50
ИЛ-6 после, Me (пг/мл)	5,35	4,17 – 5,90	30	1,02	9,80
ИЛ-8 до, Me (пг/мл)	64,00	45,00 – 73,75	30	21,60	85,00
ИЛ-8 после, М \pm SD (пг/мл)	42,20 \pm 14,59	36,76 – 47,65	30	15,00	66,00
ИНФ- γ до, М \pm SD (пг/мл)	61,00 \pm 23,26	52,31 – 69,69	30	13,00	94,00
ИНФ- γ после, М \pm SD (пг/мл)	43,33 \pm 14,82	37,80 – 48,87	30	16,00	71,00
ФНО- α до, Me (пг/мл)	8,50	7,95 – 9,97	30	4,80	20,90
ФНО- α после, Me (пг/мл)	5,45	5,10 – 7,33	30	2,40	13,30
Белок S100 до, Me (мкг/л)	0,069	0,066 – 0,083	30	0,054	0,094
Белок S100 после, М \pm SD (мкг/л)	0,035 \pm 0,012	0,030 – 0,039	30	0,012	0,064

Таблица 2 – Описательная статистика всех показателей иммунного статуса до и после лечения во 2 группе

Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
ИЛ-1β до, Me (пг/мл)	6,30	5,83 – 8,12	30	3,00	13,40
ИЛ-1β после, Me (пг/мл)	5,30	4,58 – 6,07	30	2,50	11,40
ИЛ-2 до, M ± SD (пг/мл)	11,79 ± 2,87	10,72 – 12,86	30	6,90	21,30
ИЛ-2 после, Me (пг/мл)	9,15	8,15 – 10,60	30	5,50	18,80
ИЛ-6 до, Me (пг/мл)	6,50	6,10 – 7,97	30	1,60	16,40
ИЛ-6 после, Me (пг/мл)	5,85	5,03 – 6,57	30	1,60	15,50
ИЛ-8 до, M ± SD (пг/мл)	57,68 ± 18,25	50,87 – 64,49	30	27,00	88,00
ИЛ-8 после, M ± SD (пг/мл)	40,04 ± 13,96	34,83 – 45,25	30	15,40	69,00
ИНФ-γ до, M ± SD (пг/мл)	59,17 ± 20,87	51,37 – 66,96	30	13,00	91,00
ИНФ-γ после, M ± SD (пг/мл)	50,00 ± 17,70	43,39 – 56,61	30	15,00	80,00
ФНО-α до, Me (пг/мл)	8,15	7,90 – 8,88	30	4,10	20,30
ФНО-α после, Me (пг/мл)	6,95	5,67 – 8,10	30	3,30	18,90
Белок S100 до, M ± SD (мкг/л)	0,069 ± 0,014	0,064 – 0,075	30	0,033	0,099
Белок S100 после, M ± SD (мкг/л)	0,050 ± 0,018	0,043 – 0,056	30	0,012	0,085

Результаты Таблицы 1 показывают, что по всем показателям цитокинового профиля произошли статистически значимые изменения после проведенной терапии. Во 2 группе также произошли статистически значимые изменения, однако не столь выраженные по сравнению с 1 группой.

Ниже представлены описательные характеристики показателей иммунного статуса больных витилиго в обеих группах по сравнению с группой контроля до и после лечения. (Таблица 3, 4)

Таблица 3 – описательная статистика всех показателей иммунного статуса в обеих группах до терапии в сравнении с группой контроля

Иммунологические показатели	Группа 1 (N=30)	Группа 2 (N=30)	Группа контроля (N=20)
ИЛ-1 β до, М \pm SD (пг/мл)	6,88 \pm 2,41	6,30	2,98 \pm 0,95
ИЛ-2 до, М \pm SD (пг/мл)	12,28 \pm 3,23	11,79 \pm 2,87	5,59 \pm 2,08
ИЛ-6 до, Ме (пг/мл)	6,60	6,50	3,10
ИЛ-8 до, Ме (пг/мл)	64,00	57,68 \pm 18,25	31,95 \pm 12,87
ИНФ- γ до, М \pm SD (пг/мл)	61,00 \pm 23,26	59,17 \pm 20,87	20,15 \pm 14,84
ФНО- α до, Ме (пг/мл)	8,50	8,15	3,33 \pm 1,21
Белок S100 до, Ме (мкг/л)	0,069	0,069 \pm 0,014	0,02

Таблица 4 – Описательная статистика всех показателей иммунного статуса в обеих группах после терапии в сравнении с группой контроля

Иммунологические показатели	Группа 1 (N=30)	Группа 2 (N=30)	Группа контроля (N=20)
ИЛ-1 β после, М \pm SD (пг/мл)	4,61 \pm 1,43	5,30	2,98 \pm 0,95
ИЛ-2 после, М \pm SD (пг/мл)	8,38 \pm 2,03	9,15	5,59 \pm 2,08
ИЛ-6 после, Ме (пг/мл)	5,35	5,85	3,10
ИЛ-8 после, Ме (пг/мл)	42,20 \pm 14,59	40,04 \pm 13,96	31,95 \pm 12,87
ИНФ- γ после, М \pm SD (пг/мл)	43,33 \pm 14,82	50,00 \pm 17,70	20,15 \pm 14,84
ФНО- α после, Ме (пг/мл)	5,45	6,95	3,33 \pm 1,21
Белок S100 после, Ме (мкг/л)	0,035 \pm 0,012	0,050 \pm 0,018	0,02

Было отмечено, что уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с витилиго в обеих группах был достоверно выше по сравнению с

контрольной группой, что указывает на выраженный дисбаланс в системе цитокинов у больных витилиго. Результаты иммунологических исследований, проведенных на фоне терапии, указывают на тенденцию к положительным изменениям в значениях изучаемых показателей. Такие показатели, как ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО- α , а также белка S100, после лечения становятся ближе к значениям группы здоровых людей. Также стоит отметить более выраженное снижение уровня провоспалительных цитокинов у пациентов первой группы, получавших комбинированную терапию с азатиоприном и УФБ-терапией 311 нм.

Подводя итоги, можно сделать вывод о том, что такие показатели как ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО- α , а также белок S100, играют важную роль в патогенезе витилиго, являются важными предикторами динамики кожного процесса от проводимой терапии, их можно использовать в качестве биомаркеров активности данного заболевания.

Оценка белка S100 как возможного патогенетического биомаркера активности кожного процесса при витилиго, его зависимость от распространенности кожного процесса и длительности заболевания.

Нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи белка S100 до лечения в обеих группах и активности кожного процесса (Таблица 5).

Таблица 5 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи белка S100 до терапии в зависимости от активности кожного процесса

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Белок S100 до лечения – Активность кожного процесса	0,316	Умеренная	0,014*

*- различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке связи активности кожного процесса и белка S100 до лечения была установлена умеренной тесноты прямая связь в обеих группах. Данные результаты могут позволить нам сделать вывод о том, что повышенный уровень белка S100 в сыворотке крови свидетельствует о прогрессировании кожного процесса при

витиго, что требует более активной тактики ведения данных больных. Повышение данного показателя может быть основанием для назначения иммуносупрессанта в дополнение к фототерапии. Это позволит более эффективно справляться с появлением новых очагов поражения.

Наблюдаемая зависимость активности кожного процесса от уровня белка S100 в сыворотке крови описывается уравнением парной линейной регрессии

$$Y_{\text{Активность кожного процесса}} = 33,589 \times X_{\text{Белок S100 до лечения}} + 0,917$$

При увеличении белка S100 до на 1 мкг/л следует ожидать увеличение активности заболевания на 33,589. Полученная модель объясняет 6,3% наблюдаемой дисперсии прогрессирования кожного процесса (Рисунок 2).

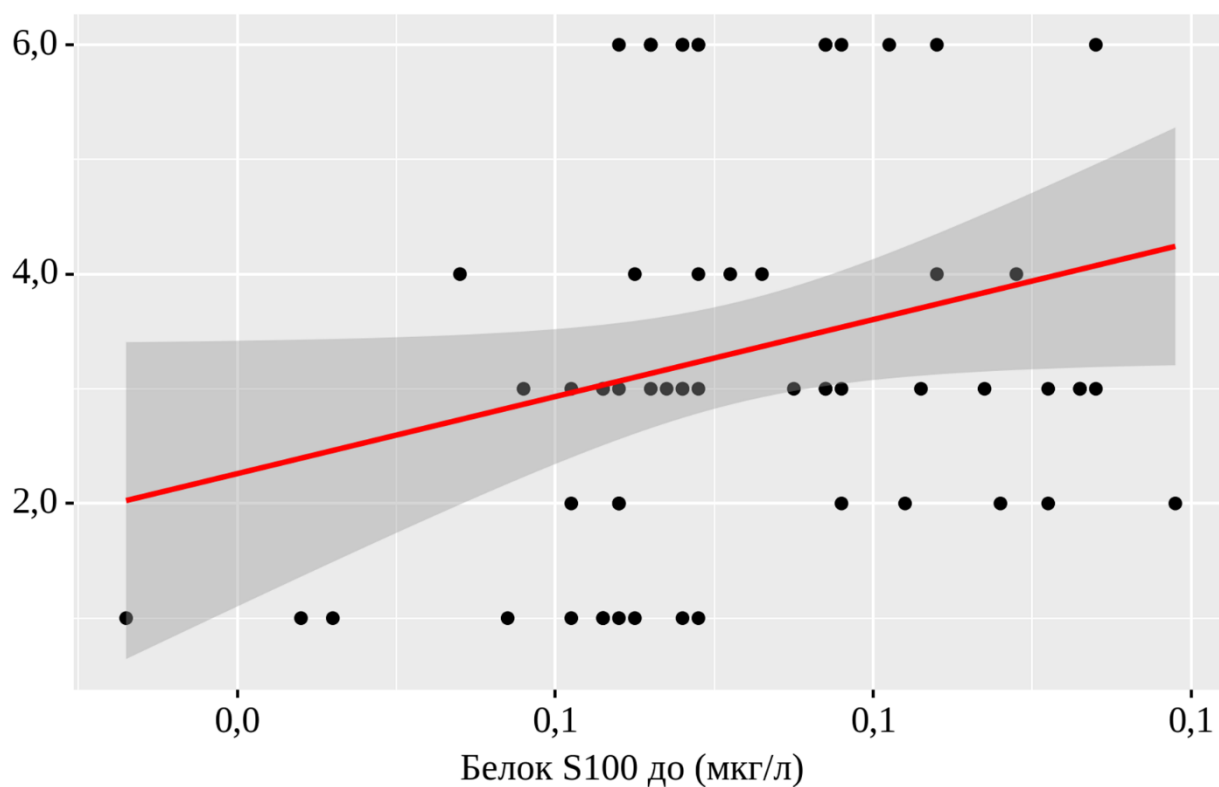


Рисунок 2 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость активности кожного процесса от белка S100

Нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи белка S100 до начала терапии и длительности заболевания в обеих группах. При анализе взаимосвязи между длительностью заболевания витилиго и уровнем белка S100 в сыворотке крови пациентов статистически значимой корреляции выявлено не было.

В ходе корреляционного анализа белка S100 со степенью распространенности кожного процесса нами также не было выявлено значимой взаимосвязи.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что белок S100 может служить дополнительным критерием оценки активности аутоиммунного процесса при витилиго, не зависящим от длительности заболевания, а также степени распространенности кожного процесса.

Оценка дерматологического индекса качества жизни

Проводилась оценка качества жизни больных с помощью специализированного опросника, заполняемого больными самостоятельно до и после лечения. При сопоставлении индексов ДИКЖ в обеих группах до терапии также не выявлено статистически значимых различий ($p=0,911$). Перед началом лечения средний показатель Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) составил 14, что свидетельствует о значительном влиянии заболевания на жизнь пациента.

Также нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи индексов VASI и ДИКЖ до лечения. При оценке связи дерматологического индекса качества жизни и VASI до лечения была установлена весьма высокая прямая связь. ($p < 0,001$) Таким образом, наши исследования показали, что площадь поражения при витилиго напрямую связана с качеством жизни пациентов.

Также выполнен анализ динамики ДИКЖ в зависимости от метода лечения: установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни): в экспериментальной группе медиана снижения показателя ДИКЖ составила -55,83% соответственно, в контрольной группе: -19,38% ($p < 0,001$) (Рисунок 3). Полученные результаты демонстрируют, что качество жизни пациентов в экспериментальной группе значительно улучшилось по сравнению с контрольной группой.

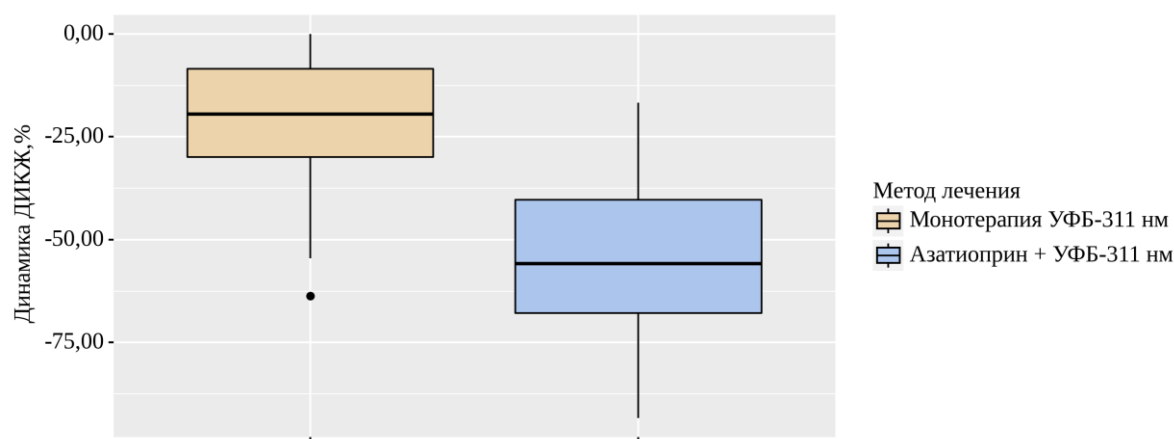


Рисунок 3 – Анализ динамики ДИКЖ в зависимости от метода лечения

До и после лечения между VASI и ДИКЖ также наблюдалась тесная прямая корреляционная взаимосвязь. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что улучшение результатов терапии, выражающееся в уменьшении площади очагов поражения, положительно сказывается на качестве жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное нами исследование иммунного статуса больных с витилиго, в котором оценивались провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО- α и белок S100, показало увеличение всех исследуемых показателей по сравнению с контрольной группой. Наиболее значительные различия были обнаружены по показателям белка S100, ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- γ и ФНО- α . Не было выявлено значимых различий по показателям ИЛ-1 β , ИЛ-8. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между белком S100 в сыворотке крови больных прогрессирующим несегментарным витилиго и активностью кожного процесса, что позволяет сделать вывод о том, что белок S100 можно использовать как потенциальный биомаркер прогрессирования заболевания.

2. Азатиоприн в дозе 50 мг в сутки хорошо переносится больными, эффективен и безопасен (лишь у 2 больных отмечалась умеренная тошнота, которая не требовала отмены препарата), может быть использован в комбинации с узкополосной фототерапией 311 нм с целью остановки прогрессирования заболевания, стимуляции более ранней репигментации очагов, сокращения сеансов фототерапии. Комбинированная терапия с применением азатиоприна и УФБ-терапии

311 нм показала себя эффективной методикой, так, в нашем исследовании остановки активности кожного процесса удалось добиться у 26 пациентов из 30.

3. Оценка влияния комбинированной терапии азатиоприном в сочетании с УФБ-311 нм продемонстрировала более значимую редукцию провоспалительных цитокинов, а именно ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- γ , ФНО- α , а также белка S100 в сыворотке крови по сравнению с монотерапией УФБ-311 нм, что в перспективе можно использовать для оценки эффективности от проводимой терапии витилиго и его прогрессирования в будущем.

4. Комбинация азатиоприна и фототерапии УФБ-311 нм может помочь достичь лучших результатов в лечении прогрессирующего несегментарного витилиго. При оценке индекса распространенности витилиго (VASI) у пациентов 1 группы терапии отмечен более выраженный эффект, по сравнению со 2 группой: в группе комбинированной терапии медиана снижения показателя VASI составила -61,7%, в сравниваемой группе: -22,82% ($p < 0,001$).

5. Проведенное исследование показало, что витилиго оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента. До терапии средний балл ДИКЖ в обеих группах составил 14. Проведённый корреляционный анализ показал, что площадь распространенности витилиго влияет на качество жизни больных данным заболеванием. Анализ динамики снижения ДИКЖ в обеих группах показал, что в группе, где применялась комбинированная терапия медиана снижения данного показателя составила -55,83%, в группе сравнения: -19,38% ($p < 0,001$), что доказывает положительное влияние терапии на качество жизни больных ввиду получения нужного эффекта в более быстрые сроки. В будущем данная комбинация позволит значительно сократить количество фотопроцедур и повысить экономический эффект от проводимой терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинированная терапия, включающая азатиоприн и узкополосную фототерапию с длиной волны 311 нм, является альтернативным вариантом лечения для пациентов с несегментарным витилиго, особенно в стадии прогрессирования заболевания. Эффективной и безопасной считается схема применения азатиоприна в дозе 50 мг в сутки. Данная минимальная суточная доза может назначаться длительно

(до 6 месяцев) с целью подавления возможного рецидива кожного процесса.

2. До начала терапии азатиоприном необходимо провести тщательный сбор анамнеза заболевания, оценить сопутствующие заболевания с целью исключения противопоказаний для данной терапии. Необходим мониторинг общего (уровень лейкоцитов, тромбоцитов) и биохимического (общий билирубин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, креатинин) анализов крови до терапии, в процессе терапии, а также по окончании курса терапии. При необходимости – направлять пациентов на консультации смежных специалистов.

3. Определение уровня сывороточного белка S100 у больных прогрессирующим несегментарным витилиго может служить диагностическим биомаркером активности кожного процесса.

4. Исследование иммунного статуса больных витилиго, а именно определение белка S100, ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО- α в динамике может помочь отслеживать эффективность проводимой терапии витилиго и оценивать возможные рецидивы в будущем.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Вовденко К.А.**, Лекайон М., Ломоносов К.М. Способы камуфляжа витилиго (обзор литературы) // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2021. – Т. 24. – №2. – С. 161-166 [**Scopus**]

2. **Вовденко К.А.** Опыт применения комбинации азатиоприна с узкополосной УФВ-терапией 311 нм в лечении несегментарного витилиго/ К.А. Вовденко, К.М. Ломоносов // XXI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. Сборник тезисов. – 2021. – С. 5.

3. Прогрессирующая репигментация очагов витилиго на фоне терапии азатиоприном / **К.А. Вовденко**, К.М. Ломоносов // Материалы 69-й Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Сборник тезисов. – 2021. – С. 43-44.

4. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022614501**, Российская Федерация. Программа для лечения витилиго комбинацией азатиоприна и узкополосной ультрафиолетовой терапией 311 нм /

К.А. Вовденко, К.М. Ломоносов – 2022613010 заявл. 28.02.2022, опубл. 23.03.2022

5. Клинико-патогенетическое обоснование применения азатиоприна в комплексной терапии больных несегментарным витилиго / **К.А. Вовденко, К.М. Ломоносов** // XVI Санкт-петербургские дерматологические чтения. Сборник тезисов. – 2022. – С. 85.

6. **Вовденко К.А.** Каданина К.К. Влияние комбинированной терапии азатиоприном и УФБ-311 нм на цитокиновый профиль больных несегментарным витилиго // XVIII Международная (XXVII Всероссийская) Пироговская медицинская конференция студентов и молодых ученых. Сборник тезисов. – 2023. – С. 49.

7. **Вовденко К.А., Хафизова А.А., Ломоносов К.М.** Эффективность комбинации УФБ-311 нм и азатиоприна в терапии несегментарного витилиго // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2022. – Т. 25. – №4. – С. 269-278 [Scopus]

8. **Вовденко К.А., Олисова О.Ю., Смирнов К.В., Свистунова Д.А., Ломоносов К.М.** Клинико-патогенетическое обоснование применения азатиоприна в терапии прогрессирующего несегментарного витилиго // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2023. – Т. 26. – №4. – С. 339-350 [Scopus]

9. **Olisova OYU, Vovdenko KA, Kayumova LN, Koteneva PI, Lomonosov KM.** NB-UVB and azathioprine combined therapy for patients with non-segmental vitiligo. **Exp Dermatol.** 2024; 33:e15039 [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИКЖ – Дерматологический индекс качества жизни

ИЛ – интерлейкин

ИНФ – интерферон

ИФА – иммуноферментный анализ

УФБ-311 нм – узкополосная фототерапия с длиной волны 311 нм

ФНО – фактор некроза опухоли

VASI – Vitiligo Area Scoring Index (Индекс распространенности и тяжести витилиго)